

Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

---

**Présentée et soutenue par :**  
**Dymytrii LISTUNOV**

**Le** mardi 22 décembre 2015

**Titre :**

Synthèse d'alcynylcarbinols fonctionnels et évaluation d'analogues  
en tant que pharmacophores

---

ED SDM : Chimie, Biologie, Santé - CO 042

**Unité de recherche :**

Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) - UPR 8241

**Directeur(s) de Thèse :**

Iulian VOLOVENKO, Professeur à l'Université de Kiev, Kiev  
Rémi CHAUVIN, Professeur à l'Université de Toulouse, LCC, Toulouse

**Rapporteurs :**

Yurii YAGUPOLSKII, Professeur à l'Université de Kiev, Kiev

**Autre(s) membre(s) du jury :**

Yves GENISSON, Directeur de recherche à l'Université de Toulouse, SPCMIB, Toulouse,  
Président du jury,  
Zoia VOITENKO, Professeure à l'Université de Kiev, Kiev, Examineur,  
Mykhaylo FRASINYUK, Directeur de recherche à l'Université de Kiev, Kiev, Examineur.

## Résumé en Français de mémoire de thèse avant soutenance

(prévue à Kiev, le 22 décembre 2015)

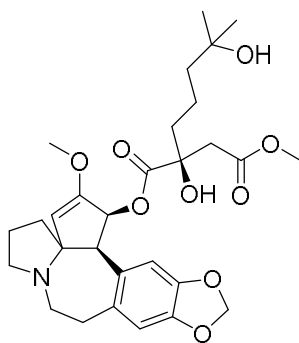
### « Synthèse d'alcynylcarbinols fonctionnels et évaluation d'analogues en tant que pharmacophores »

Dymytrii Listunov

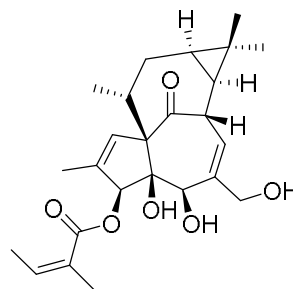
#### 1. Introduction générale

Les molécules possédant une activité biologique bénéfique sur l'organisme humain occupent une grande place dans le monde actuel puisqu'on les trouve dans de nombreux produits utilisés en médecine, en parfumerie, en cosmétique, etc. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique. Malgré la grande quantité de médicaments efficaces présents sur le marché, la recherche des nouveaux principes actifs, plus sélectifs et présentant moins d'effets secondaires reste une préoccupation importante de la société actuelle. La nature est ici une source d'inspiration infinie sur laquelle s'appuient les chercheurs, et en particulier les chimistes, pour proposer de nouveaux médicaments.

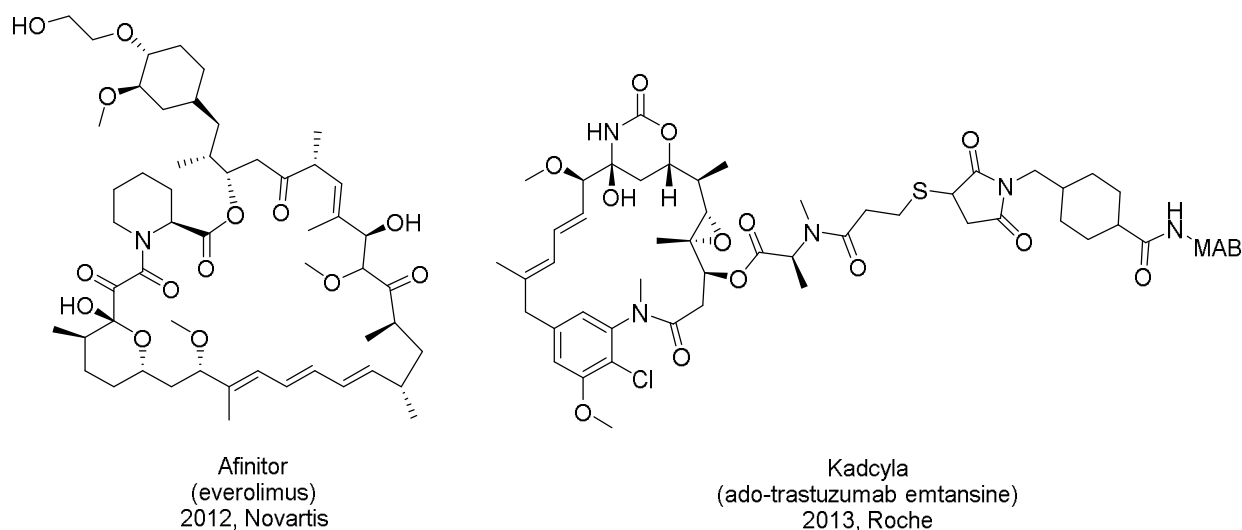
Plus de 50% des principes actifs (540 sur 1073) qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché entre 1981-2010 sont d'origine naturelle. Parmi ces 540 médicaments, 128 sont des anti-tumoraux<sup>1</sup>. Depuis 2011, 6 médicaments d'origine naturelle ont été commercialisés pour prescriptions anti-cancéreuses (Figure 1). Les produits naturels occupent donc une place déterminante dans la recherche et le développement de principes actifs, notamment en chimiothérapie du cancer.



Synribo  
(Homoharringtonine, Omacetaxine mepesuccinate)  
2012, Teva

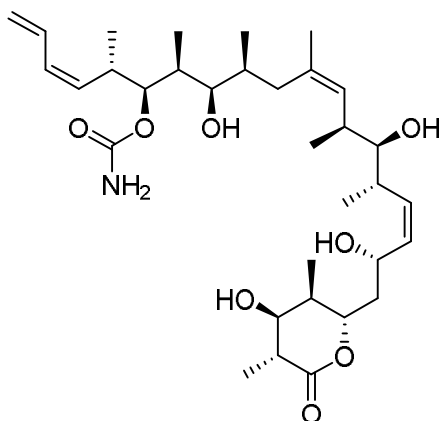


Picato  
(Ingénol mébutate)  
2012, LEO Pharma



**Figure 1.** Exemples de produits naturels commercialisés récemment pour le traitement du cancer.

Depuis la fin des années 1960, les produits extraits d'organismes marins suscitent un intérêt particulier.<sup>1</sup> Ces produits possèdent souvent une forte cytotoxicité qui leur confère d'éventuelles propriétés anticancéreuses. Citons par exemple, le (+)-discodermolide, isolé d'éponges marines du genre *Discodermia dissoluta* en 1990 (Figure 2).<sup>2</sup> Son mécanisme d'action, bloquant le développement cellulaire par la promotion de la formation de microtubules, est similaire à celui du taxol, mais avec une activité supérieure à celle de ce dernier.

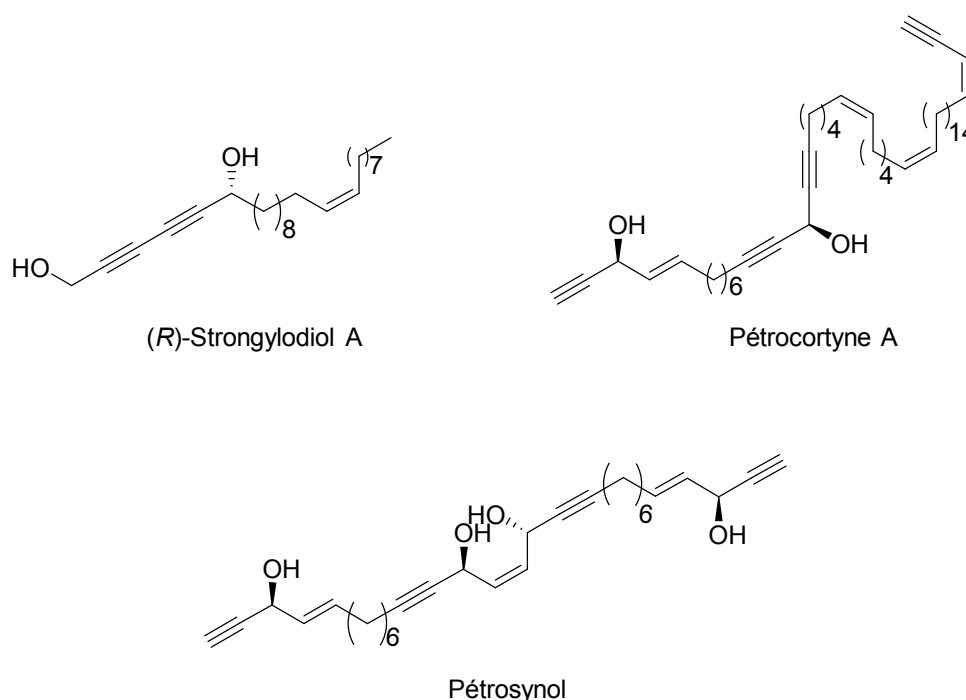


(+)-Discodermolide

**Figure 2.** Le (+)-discodermolide, isolé d'éponges marine du genre *Discodermia dissoluta*.

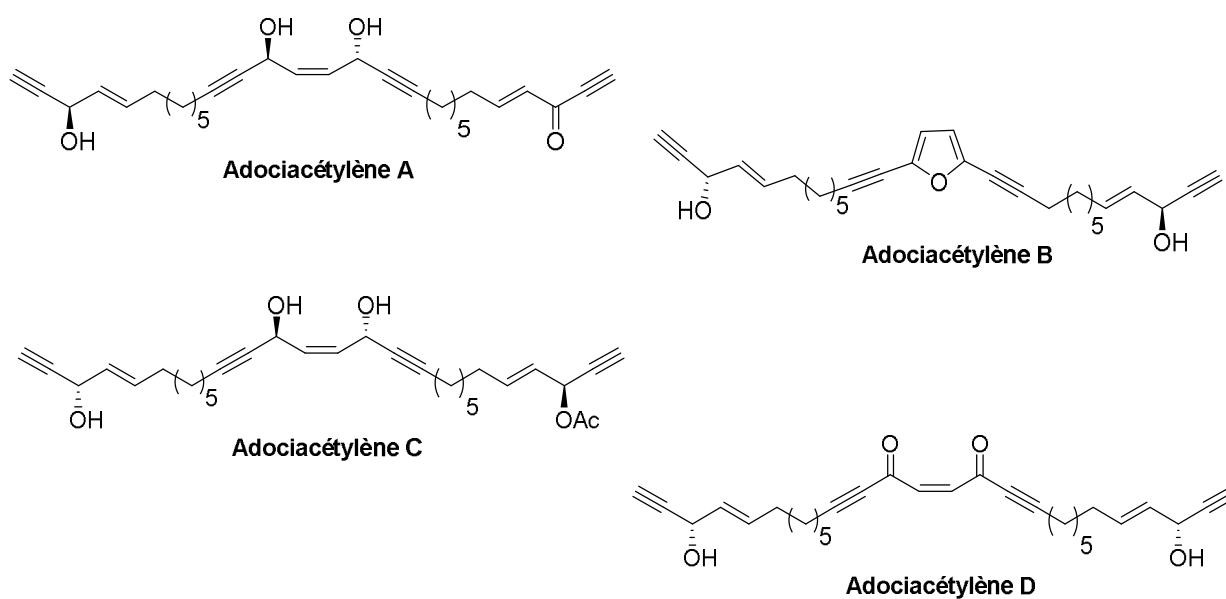
Parmi les métabolites secondaires extraits d'éponges marines, les produits présentant dans leur structure un fragment alcool propargylique C3-substitué chiral occupent une place particulière. Ils possèdent en effet des activités biologiques très variées, notamment antibiotiques, antivirales,<sup>3</sup> ou plus généralement cytotoxiques.<sup>4</sup> Pour citer quelques exemples, le strongylodiol A s'est ainsi avéré puissamment cytotoxique vis-à-vis des cellules cancéreuses MOTL-4, IMR-90 et DLD-1 ;<sup>4</sup> des études *in vivo* ont montré que la pétrocortyne A possède un large spectre d'activités contre des cibles biologiques diverses, dont la plus remarquable est son activité anticancéreuse ;<sup>5</sup> le pétrosynol, isolé de l'éponge *Petrosia sp*, présentant quatre centres

asymétriques dans sa structure, possède quant à lui une activité inhibitrice de la transcriptase inverse du VIH (Figure 3).<sup>6</sup>



**Figure 3.** Exemples de produits naturels issus d'éponges marines présentant un ou plusieurs fragments alcool propargylique dans leur structure.

De même, les produits de la famille des adociacétylènes, isolés de l'éponge *Adocia sp.*,<sup>7</sup> présentent une forte cytotoxicité vis-à-vis des cellules P388, A-549, HT-29 et des cellules de mélanome MEL-28 (Figure 4). Ces activités biologiques prometteuses ont amené la communauté de chimistes à développer des méthodes de synthèse totale de ce type de métabolites. Ainsi, la synthèse de l'adociacétylène B a par exemple été décrite par l'équipe de B. Trost en 2006.<sup>8</sup>

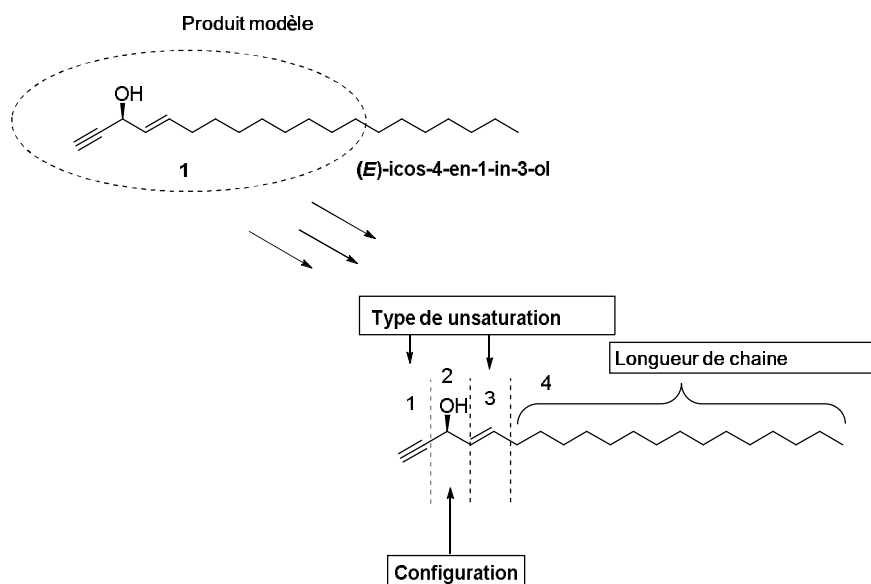


**Figure 4.** Représentants de la famille des adociacétylènes extraits de l'éponge *Adocia sp.*

Dans ces composés, le motif alcool propargylique désigné ici sous le terme « alcynylcarbinol » (englobant plus explicitement les versions à centre carbinol substitué chiral), est la caractéristique principale de ces composés pouvant vraisemblablement jouer le rôle d'unité un pharmacophore. Aucune étude systématique permettant de déterminer des relations structure-activité dans cette série de molécules n'avait cependant été entreprise jusqu'à récemment. Dans le but d'identifier un fragment pharmacophore minimal et de dégager des relations structure-activité, une variation structurale systématique a donc été envisagée à partir du squelette archétypique d'un produit naturel isolé de l'éponge *Cribrochalina Vasculum*.

## 2. Premières variations autour du pharmacophore naturel de référence

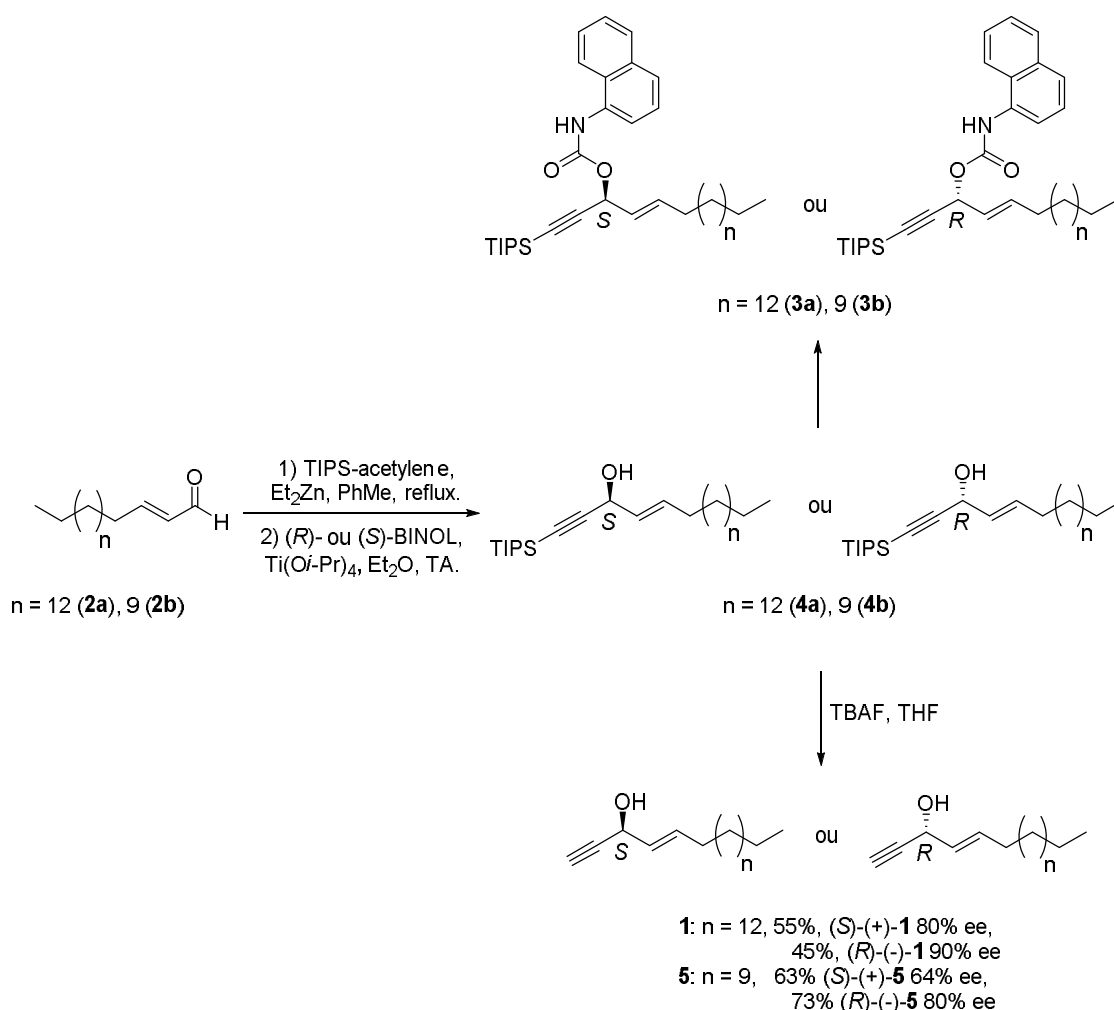
L'analyse bibliographique des produits naturels cytotoxiques à motif alcynylcarbinol chiral a conduit à considérer ce dernier comme fragment pharmacophore minimal. Pour réaliser une étude de relation structure-activité dans cette famille de composés, le produit naturel **1** ((*E*)-icos-4-en-1-in-3-ol) a été choisi comme structure de référence à partir de laquelle quatre paramètres ont été étudiés : nature de chacune des deux insaturations, configuration du centre asymétrique, et longueur de chaîne lipidique saturée (Figure 5).



**Figure 5.** Produit naturel de référence et présentation des quatre paramètres de l'étude structure-activité.

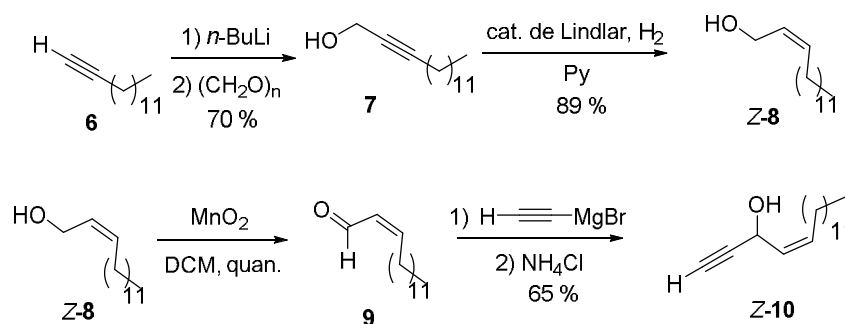
Tout d'abord, la synthèse des deux énantiomères du composé de référence **1** a été réalisée en utilisant la méthode d'addition asymétrique d'alcynes terminaux sur des aldéhydes développée par Pu.<sup>9</sup> Elle consiste ici en l'addition du tri(isopropyl)silylacétylène sur l'énal lipidique **2a** en présence de diéthylzinc, du tétraisopropoxyde de titane et du (*R*)- ou (*S*)-BINOL comme inducteur chiral suivant l'énantiomère de l'alcynylcarbinol ciblé (Schéma 1). Des excès énantiomériques de 80 à 90 % ont été mesurés par chromatographie chirale en phase supercritique (CPS) réalisée sur les carbamates **3a-(R)** et **3a-(S)** dérivés des adduits **4a-(R)** et **4a-(S)**. Ces adduits ont ensuite été désilylés par traitement au fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) pour donner les deux énantiomères du produit naturel **1-(R)** et **1-(S)**. Cette méthode a

également été appliquée à la synthèse des deux énantiomères d'un analogue de **1** à chaîne alkyle plus courte, **5-(R)** et **5-(S)**, préparés à partir de l'énal **2b**.



**Schéma 1.** Synthèse des deux énantiomères du produit naturel **1** et de son analogue à chaîne plus courte **5**.

L'influence sur la cytotoxicité de la configuration de la double liaison, qui est *E* dans le produit naturel de référence **1**, a également été considérée *via* la préparation de l'isomère *Z* de l'alcénylalcynylcarbinol **5**, sous forme racémique. La synthèse a été réalisée en quatre étapes à partir du 1-tétradécyne **6** conduisant tout d'abord à l'alcool propargylique **7**, qui est ensuite réduit en alcool allylique *Z*-**8** par hydrogénation en présence du catalyseur de Lindlar, *Z*-**8** étant finalement oxydé en aldéhyde **9** par  $\text{MnO}_2$  (Schéma 2). L'alcénylalcynylcarbinol *Z*-**10** est ensuite obtenu par addition de bromure d'éthynylmagnésium sur l'énal **9** sans perte de la stéréochimie *Z*.



**Schéma 2.** Synthèses de l'alcénylalcynylcarbinol **10**, isomère *Z* de **5**, analogue du produit naturel de référence **1**.

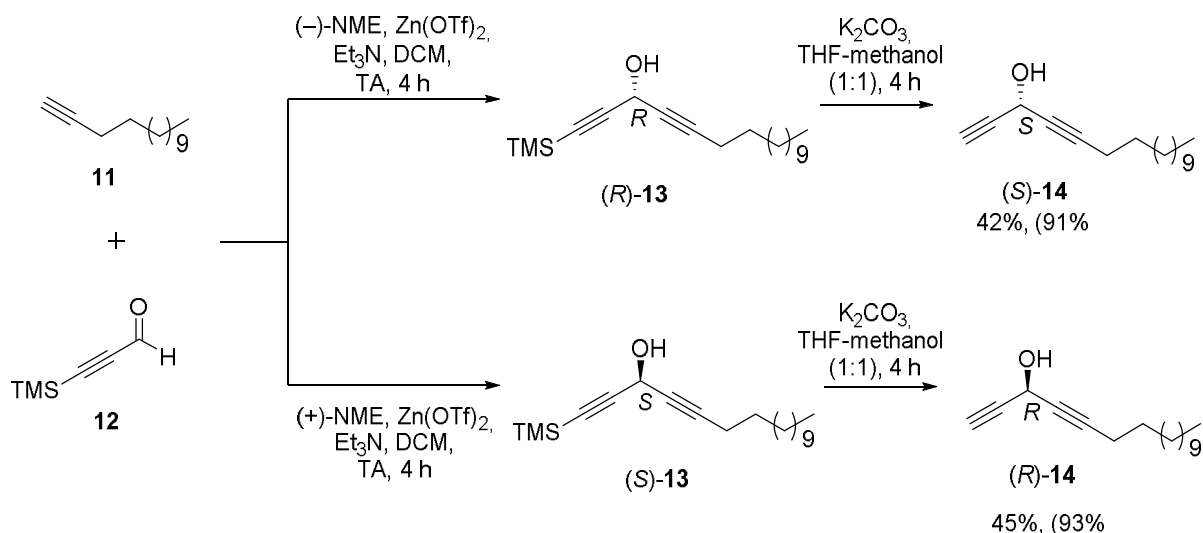
Des tests biologiques préliminaires ont été réalisés sur les produits de synthèse **1-(R)**, **1-(S)**, **5-(R)** et **5-(S)** par la méthode WST sur une lignée de cellules cancéreuses du colon HCT116. Les résultats ont apporté des informations importantes pour la suite de ce travail :<sup>10</sup> d'une part, l'énantiomère non-naturel **1-(R)** est plus cytotoxique vis-à-vis de cette lignée cellulaire que le naturel **1-(S)**, et d'autre part l'homologue à chaîne alkyle plus courte **5-(R)** est lui-même plus actif que **1-(R)**.

L'utilisation de chaînes alkyle en C<sub>12</sub>, c'est-à-dire plus courte que la chaîne en C<sub>15</sub> du produit naturel, a donc été adoptée dans la suite de cette étude. De même, l'énantiomère non-naturel étant le plus cytotoxique, le produit de synthèse **5-(R)**, dont la chaîne alkyle apparaît « à droite » quand l'hydroxyle est représenté orienté vers l'arrière, a par la suite servi de référence.

### 3. Variations autour du pharmacophore dialcynylcarbinol non naturel

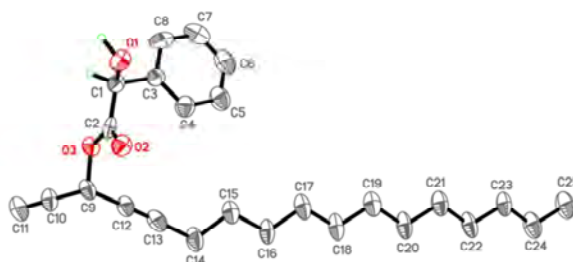
#### 3.1. Analogues « déhydro » et hydrogénation partielle des insaturations

La préparation de l'analogue « déhydro » de **5-(R)** a tout d'abord été envisagée. La réaction de Carreira a dans ce cas été choisie pour former le centre carbinol chiral.<sup>11</sup> Son application à la préparation des dialcynylcarbinols chiraux ciblés a nécessité l'utilisation d'un protocole modifié, optimisé en 2006 dans l'équipe de Remi Chauvin.<sup>12</sup> L'addition de 1-tétradécyne **11** sur le propynal silylé **12** a donc été réalisée en présence de quatre équivalents de Zn(OTf)<sub>2</sub>, de (-)-*N*-méthyléphédrine et de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 3). La proto-désilylation du produit d'addition **13-(R)**, effectuée par traitement avec du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans un mélange THF/MeOH, a permis d'obtenir l'analogue « déhydro » **14-(S)** de **5-(R)** avec 91% ee et 42% de rendement sur deux étapes. Cette méthode a également été appliquée à la synthèse de **14-(R)**.

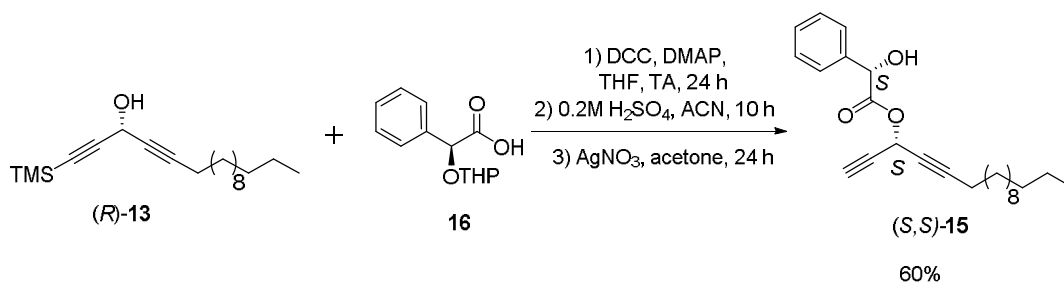


**Schéma 3.** Utilisation de la réaction de Carreira modifiée pour la synthèse des **14-(S)** et **14-(R)**

La configuration absolue du dialcynylcarbinol formé par la méthode de Carreira a été confirmée par analyse par diffraction des rayons X de cristaux de l'ester mandélique correspondant **15-(S,S)** (Figure 6). Ce dernier a été synthétisé par couplage de l'acide (*S*)-mandélique protégé par un groupement tétrahydropyrane (THP) **16** avec le dialcynylcarbinol silylé **13-(R)** en présence de DCC, suivi d'une désilylation par traitement au nitrate d'argent (Schéma 4).



**Figure. 6.** Vue ORTEP de la structure moléculaire cristalline du produit **15-(S,S)**

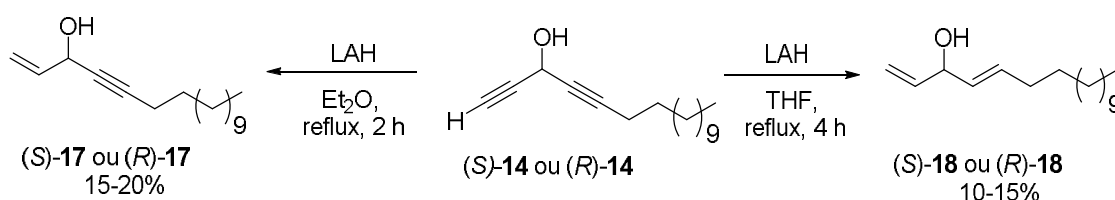


**Schéma 4.** Synthèse de l'ester mandélique **15-(S,S)**.

Des dérivés partiellement hydrogénés de chacun des deux énantiomères du dialcynylcarbinol **14** ont été préparés par réduction avec de l'hydruire de lithium-aluminium (LAH) (Schéma 5). Les produits d'hydrogénation de la triple liaison terminale seule (**17-(R)** et **17-(S)**), ou des deux triples liaisons (**18-(R)** et **18-(S)**) ont ainsi été isolés en modifiant le temps de la réaction et la quantité de LAH utilisée. Les rendements en produits isolés pour les



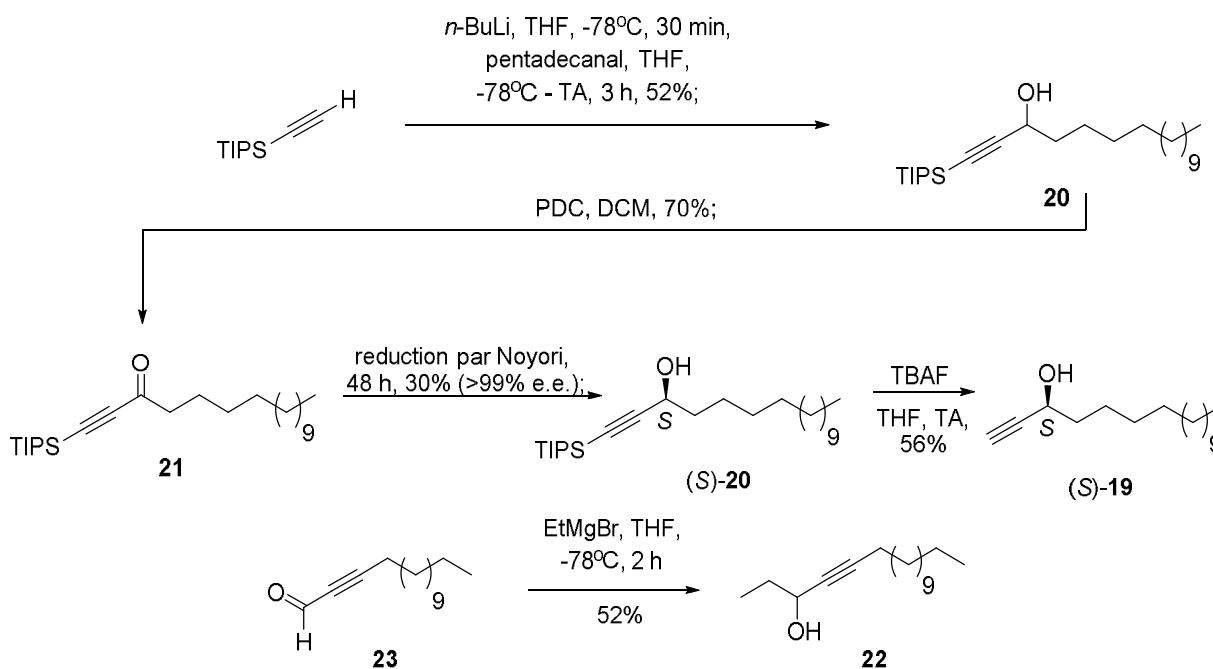
alcénylalcynyl- et dialcényl-carbinols, **17** et **18** respectivement, sont modérés du fait de la difficulté de leur purification par HPLC.



**Schéma 5.** Synthèse des alcénylalcynyl- et dialcényl-carbinols **17** et **18** par réduction au LAH des deux énantiomères du dialcynylcarbinol **14**

Afin de compléter l'étude de l'influence de la présence de deux insaturations sur l'activité biologique de cette série de molécules bio-inspirées, la synthèse de deux dérivés mono-insaturés a été effectuée. L'alcynylalkylcarbinol **19**-(S) a donc été préparé en quatre étapes (Schéma 6). Tout d'abord, le lithien du tri(isopropyl)silylacétylène est additionné sur le pentadécanal pour donner l'alcool propargylique **20** avec 52 % de rendement. Celui-ci en ensuite oxydé en cétone **21** avant de subir une réduction asymétrique de Noyori pour donner l'alcool **20**-(S) avec un excès énantiomérique supérieur à 99 %.<sup>13</sup> Une étape finale de désilylation par traitement au TBAF conduit alors à l'alcynylalkylcarbinol **19**-(S).

La synthèse de l'alcynylalkylcarbinol **22** dont l'unique insaturation est en position interne, et non plus terminale comme dans **19**, a été réalisée en version racémique par simple addition de bromure d'éthylmagnésium sur l'ynal **23** (Schéma 6).

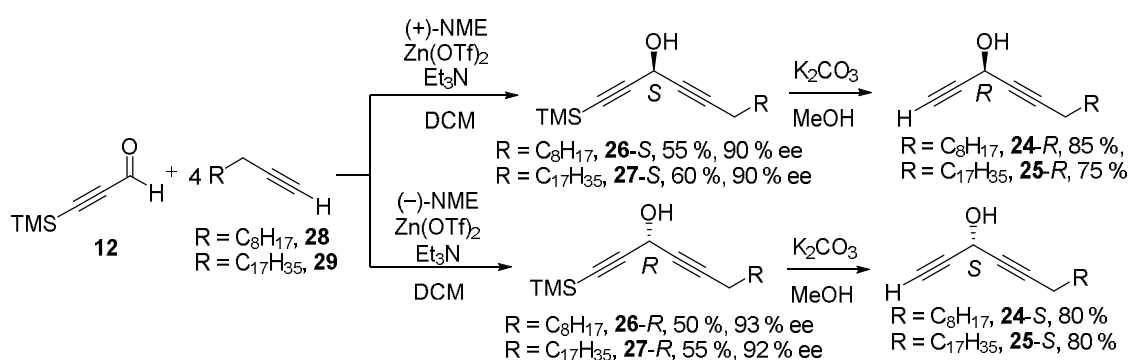


**Schéma 6.** Synthèse des alcynylalkylcarbinols **19** et **22**.

### 3.2. Variation de la longueur de la chaîne lipidique

La modification de la longueur de la chaîne alkyle de ces carbinols chiraux a tout d'abord été envisagée en série alcénylalcynylcarbinol à partir de la référence **1**, dont la chaîne alkyle en C<sub>14</sub> avait dans un premier temps été raccourcie en C<sub>12</sub> pour conduire à une augmentation de

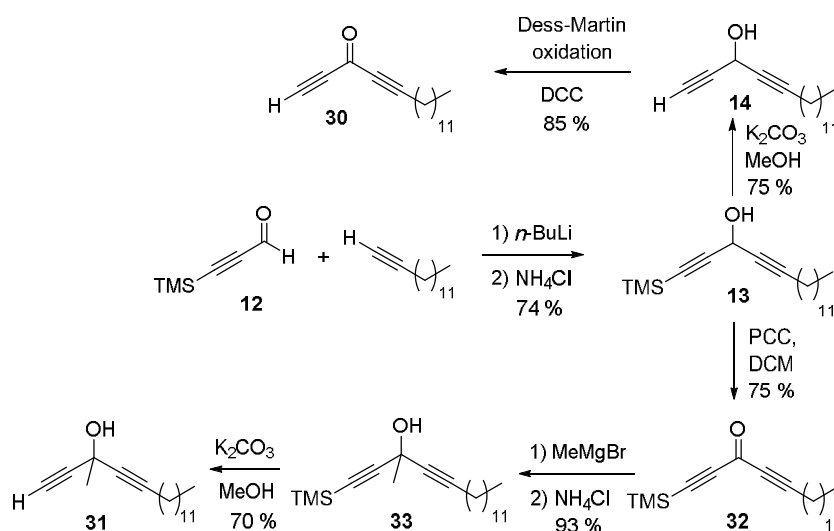
l'activité cytotoxique (voir Schéma 1). Cependant, des tests biologiques WST préliminaires avaient également montré que le dialcynylcarbinol **14** présentait une cytotoxicité plus élevée que l'alcénylalcynylcarbinol de référence **1**, ce qui suggérait de poursuivre cette variation de longueur de chaîne en série diacétyléniques. Deux analogues de **14**, dont la chaîne alkyle est en C<sub>12</sub>, ont donc été préparés suivant la méthode d'addition asymétrique de Carreira modifiée.<sup>12</sup> Le premier, **24**, possède une chaîne alkyle en C<sub>9</sub> plus courte que celle de **14**, alors que le second, **25**, porte une chaîne en C<sub>18</sub> plus longue que celle du produit naturel de référence **1** (qui est en C<sub>14</sub>) (Schéma 7). Ces deux composés sont obtenus dans un premier temps sous leur forme silylée **26** et **27**, avec des rendements modérés mais des excès énantiomériques élevés (90-93%), par addition des alcynes terminaux **28** et **29** sur le triméthylsilylpropynal **12** dans les conditions de Carreira modifiées. Un traitement au K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> permet finalement d'obtenir les dialcynylcarbinols énantiomériquement enrichis **24**-(R), **24**-(S), **25**-(R) et **25**-(S) avec des rendements élevés.<sup>14</sup>



**Schéma 7.** Synthèse des deux énantiomères des dialcynylcarbinols **24** et **25** par la méthode de Carreira modifiée.

### 3.3. Variation autour du centre carbinol

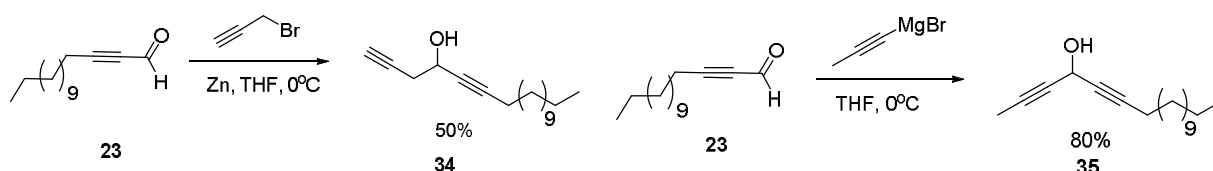
Afin d'étudier les effets de la variabilité au niveau du centre carbinol, celui-ci a été modifié, notamment en le transformant en groupement carbonyle dans la cétone **30**. Cette dernière pourrait en effet être formée au sein des cellules et être la forme bio-active ultime. Pour tester cette hypothèse, la synthèse du dérivé **31** à centre carbinol non oxydable, tertiaire donc, a également été réalisée (Schéma 8). L'intermédiaire commun à la synthèse de ces deux molécules est le dialcynylcarbinol silylé **13**, dont la préparation est effectuée en série racémique par addition du lithien du 1-tétradécyne sur l'aldéhyde **12**. La désilylation de **13** en **14** par traitement au K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> suivie d'une oxydation au périodine de Dess-Martin permet d'obtenir la cétone **30** avec 85 % de rendement. La synthèse de **31** nécessite quant à elle de réaliser d'abord l'oxydation de **13** en **32**, avant addition de bromure de méthylmagnésium conduisant à l'alcool tertiaire **33**, finalement désilylé endialcynylcarbinol tertiaire terminal **31** (Schéma 8).



**Schéma 8.** Synthèse de la dialcynylcétone **30** et du dialcynylcarbinol tertiaire **31**.

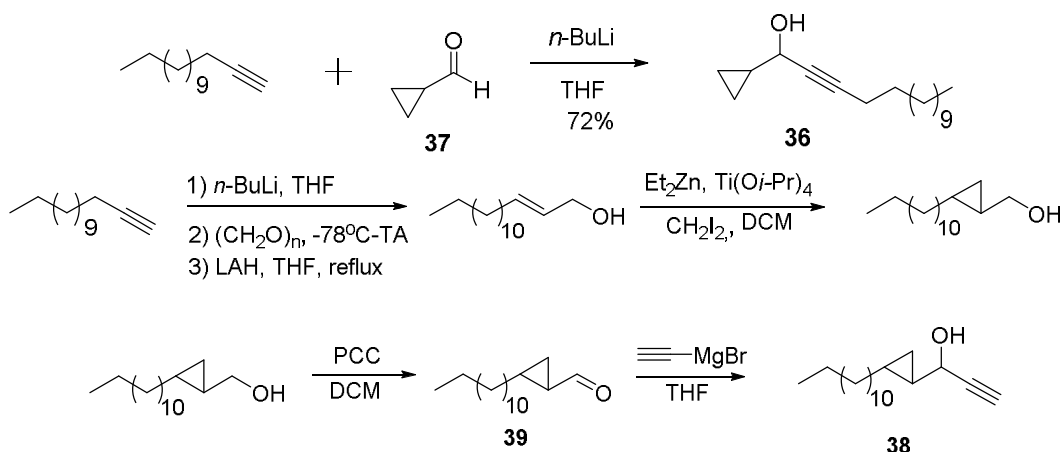
### 3.4. Homologation du substituant $C_2$ éthyne de **14**

La synthèse de produits dérivés du dialcynylcarbinol **14** où le substituant  $C_2$  éthyne est remplacé par des substituants  $C_3$  de diverses natures a tout d'abord été envisagée en conservant la triple liaison dans **34** et **35** portant respectivement un groupement propargyle et un groupement propynyle (Schéma 9). Le dérivé **34** où la triple liaison est éloignée de centre asymétrique a été préparé par addition de bromure de propargyle sur l'ynal **23**. De la même façon, le groupement propynyle de **35** a été introduit par addition de bromure de propynylmagnésium sur ce même ynal **23** (Schéma 9).



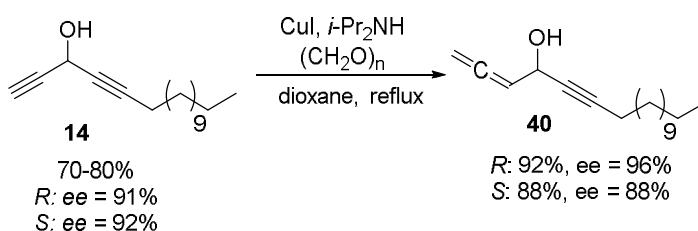
**Schéma 9.** Synthèse des alcynylcarbinols **34** et **35** à partir de l'ynal **23**

En chimie thérapeutique, le groupement cyclopropyle est souvent utilisé comme substituant pseudo-insaturé isostère de groupements alcényles.<sup>15</sup> Ici, le remplacement d'une des deux unités  $C_2$  alcynyle par une unité  $C_3$  cyclopropyle a été envisagée à partir du dialcynylcarbinol de référence **14** (Schéma 10). La synthèse des deux isomères à groupement cyclopropyle en position externe ou interne a été effectuée en série racémique. Le premier, **36**, a été obtenu avec un rendement de 72 % par addition directe du 1-tétradécyne sur l'aldéhyde **37**. La synthèse de son isomère **38** a été effectuée à partir de l'aldéhyde **39**, lui-même préparé en quatre étapes à partir du 1-tétradécyne, *via* un protocole nécessitant la préparation de l'alcool allylique de configuration *trans* (*E*) qui subit ensuite une cyclométhylénation de Simmons-Smith suivie d'une oxydation. L'alcynylcyclopropylcarbinol **38** est dans une dernière étape obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères par addition de bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde **39** (Schéma 10).<sup>14</sup>



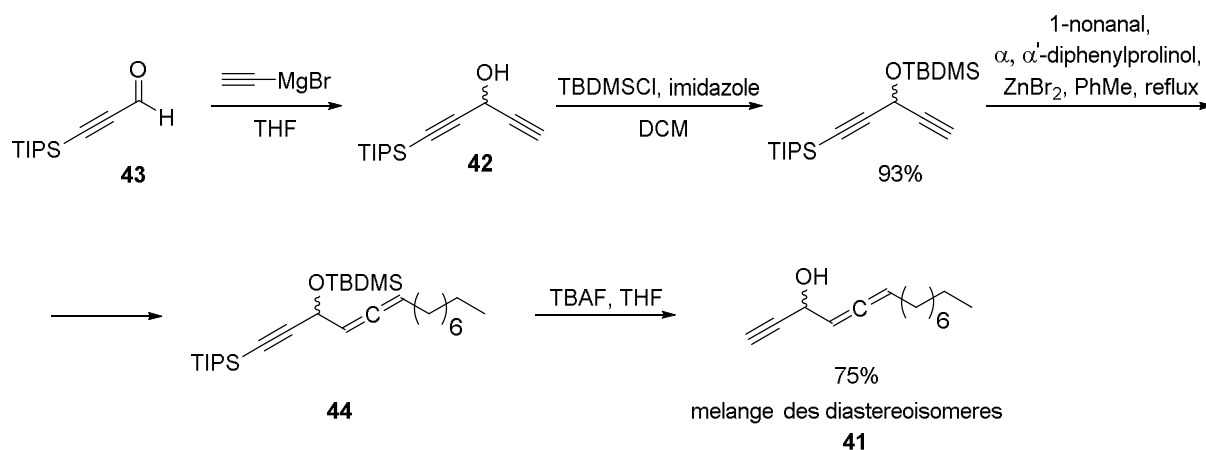
**Schéma 10.** Synthèse des alcynylcyclopropylcarbinols **36** et **38**.

L'ajout d'un atome d'un carbone à l'unité  $C_2$  acétylénique a également été envisagé à travers son remplacement par une unité  $C_3$  allénique dans la structure du dialcynylcarbinol **14**. La synthèse du dérivé **40** présentant un fragment allénique en position terminale a été accomplie par la réaction d'homologation de Ma, qui consiste ici à traiter les dialcynylcarbinols énantiomériquement enrichis obtenus par la méthode de Carreira modifiée **14-(R)** et **14-(S)** avec du paraformaldéhyde en présence  $CuI$  (Schéma 11)<sup>16</sup>. Les alcynyllallénylcarbinols **40-(R)** et **40-(S)** ont ainsi été obtenus avec des rendements et des excès énantiomériques élevés.



**Schéma 11.** Synthèse des deux énantiomères de l'alcynyllallénylcarbinol **40**.

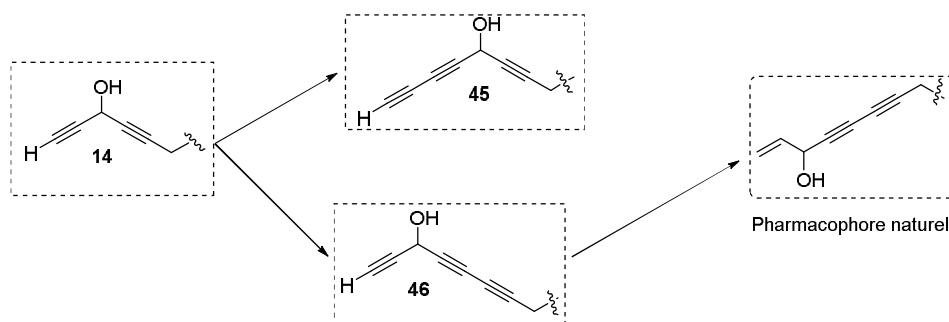
La préparation d'un dérivé où le fragment allénique remplace l'unité acétylénique en position interne est rendue plus difficile par la présence de deux éléments de chiralité dans la molécule (Schéma 12). La synthèse du mélange de diastéréoisomères de **41** a donc été réalisée dans l'objectif d'obtenir des données préliminaires quant à la cytotoxicité de ce nouveau type de pharmacophore éventuel. Tout d'abord, le dialcynylcarbinol **42** est préparé par addition de bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde **43**,<sup>17</sup> puis il est *O*-silylé par traitement avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane en présence d'imidazole. Le motif allénique de **44** est ensuite formé par réaction avec du 1-nonanal, pour finalement conduire à **41** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères après proto-désilylation en présence de TBAF.<sup>18</sup>



**Schéma 12.** Synthèse de l'alcynyllallénylcarbinol **41** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères racémiques.

### 3.5. Remplacement d'une unité $C_2$ acétylénique de **14** par un fragment $C_4$ butadiyne

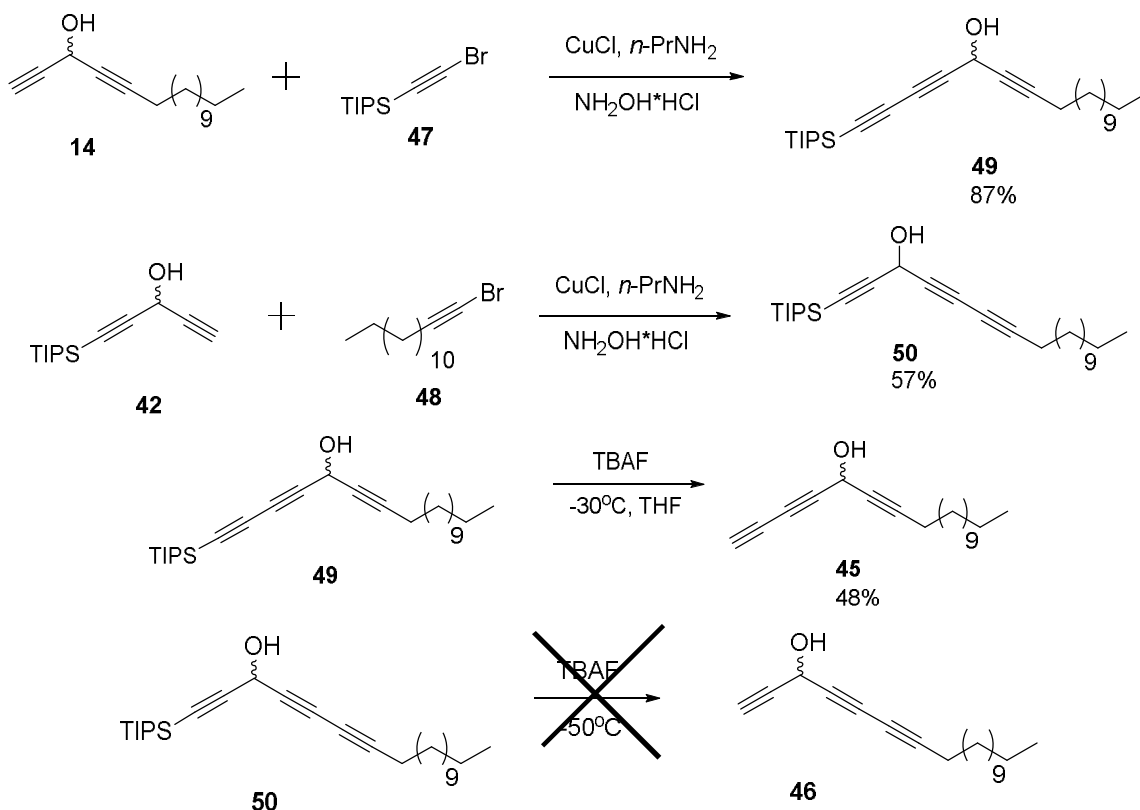
Une recherche bibliographique élargie a permis de mettre en évidence l'existence de produits naturels, notamment isolés de *Panax Ginseng*, possédant dans leur structure une unité buta-1,3-diyne dans un environnement chimique proche de ceux considérés dans notre étude et présentant aussi une activité cytotoxique notable.<sup>19</sup> Le remplacement d'une des deux unités  $C_2$  acétyléniques du motif pharmacophore de **14** par un fragment  $C_4$  butadiyne dans **45** et **46** a donc été envisagé pour compléter la variation structurale du pharmacophore dialcynylcarbinol chiral (Figure 7).



**Figure 7.** Exemple de produit naturel cytotoxique à motif buta-1,3-diyne, et cibles proposées **45** et **46** dérivées du dialcynylcarbinol **14**.

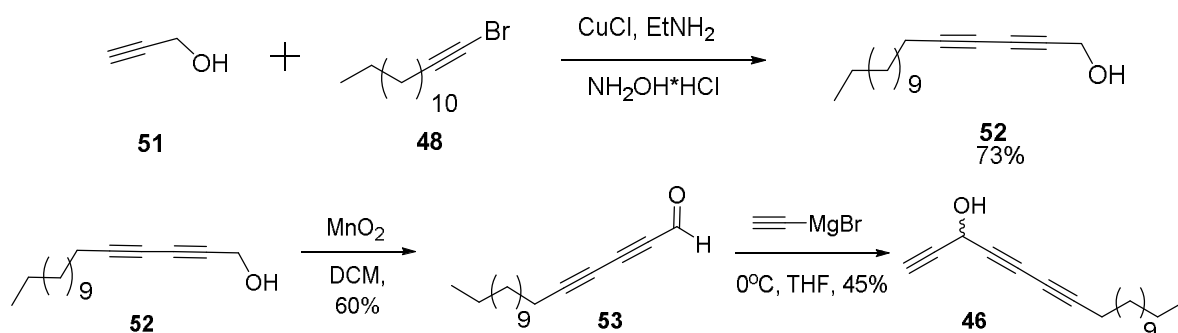
Le couplage de Cadiot-Chodkewicz a été choisi comme méthode simple et efficace pour former les fragments butadiynes de **45** et **46**.<sup>20</sup> Cette méthode a donc été appliquée à la préparation des deux isomères **45** et **46** présentant le motif butadiyne soit en position terminale soit en position interne (Schéma 13). Leur synthèse en version racémique est réalisée en deux étapes, la première étant le couplage de Cadiot-Chodkiewicz entre les bromoalcynes **47** et **48** et les alcynes terminaux **14** et **42** respectivement. Les deux produits de couplage **49** et **50**, ainsi obtenus avec des rendements respectifs de 87 % et 57 %, ont été traités au TBAF pour éliminer le groupement protecteur silylé et conduire aux deux cibles **45** et **46**. Ce protocole a permis d'isoler le dérivé possédant le fragment butadiyne en extrémité de chaîne **45** avec un rendement

modéré, alors que seuls des polymères ont été obtenus par traitement de **50** au TBAF, même à basse température.



**Schéma 13.** Synthèse du carbinol à fragment butadiyne en bout de chaîne **45** et tentative de synthèse de son isomère **46**.

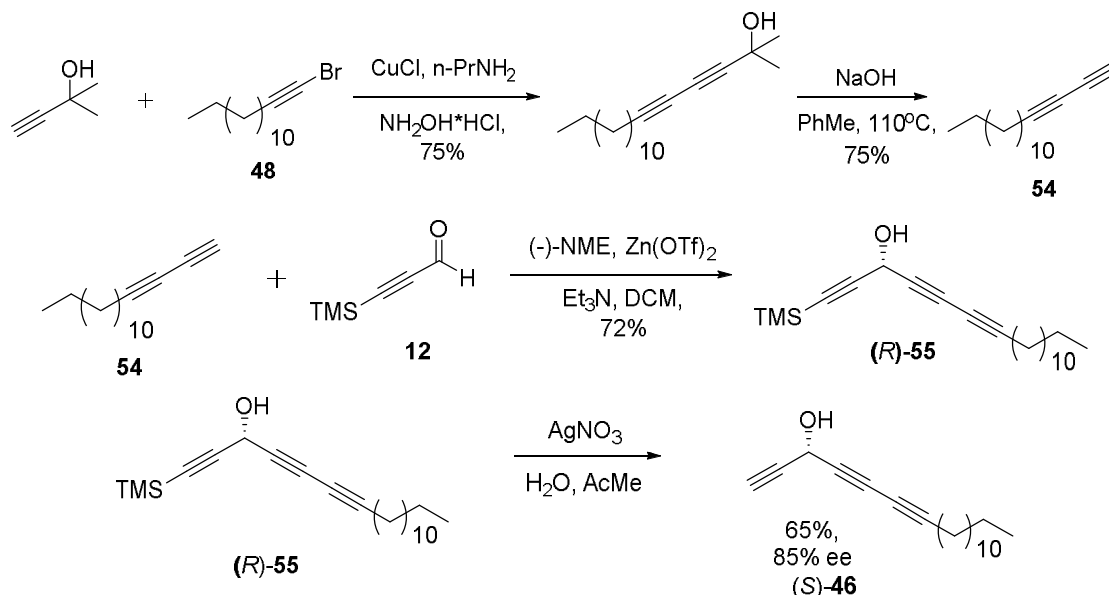
La synthèse de l'isomère **46** a donc été envisagée suivant une autre stratégie, également fondée sur un couplage de Cadiot-Chodkiewicz réalisé entre le bromoalcyne **48** et l'alcool propargylique **51** (Schéma 14). L'alcool **52** ainsi obtenu a été oxydé au  $\text{MnO}_2$  pour donner l'aldéhyde **53**, à partir duquel une addition de bromure d'éthynylmagnésium a finalement permis d'isoler le carbinol à fragment butadiyne interne **46**.



**Schéma 14.** Synthèse du produit à fragment butadiyne interne **46**.

La synthèse d'un échantillon énantiomériquement enrichi de **46** a également été réalisée par la méthode de Carreira modifiée. L'utilisation d'un groupement protecteur triméthylsilyle plus labile que le tri(isopropyl)silyle a été choisie pour éviter le problème rencontré lors de la

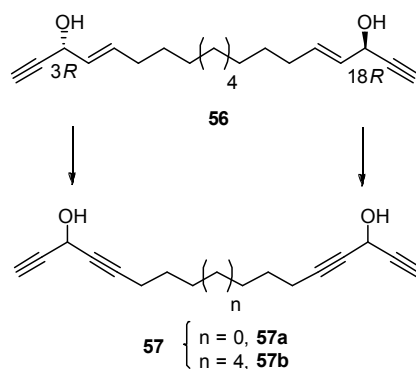
tentative de désilylation de **50** avec le TBAF. La synthèse du butadiyne **54** a dans un premier temps été réalisée en deux étapes à partir du bromoalcyne **48** (Schéma 15).<sup>20</sup> Celui-ci a ensuite été ajouté dans les conditions de Carreira modifiées sur l'aldéhyde **12**,<sup>12</sup> conduisant au carbinol chiral **55-(R)**, qui a pu être désilylé par traitement au nitrate d'argent pour donner le produit **46-(S)** avec un rendement de 47 % sur les deux dernières étapes et un excès énantiomérique de 85 %.



**Schéma 15.** Synthèse du carbinol à substituent butadiyne interne énantiomériquement enrichi **46-(S)**.

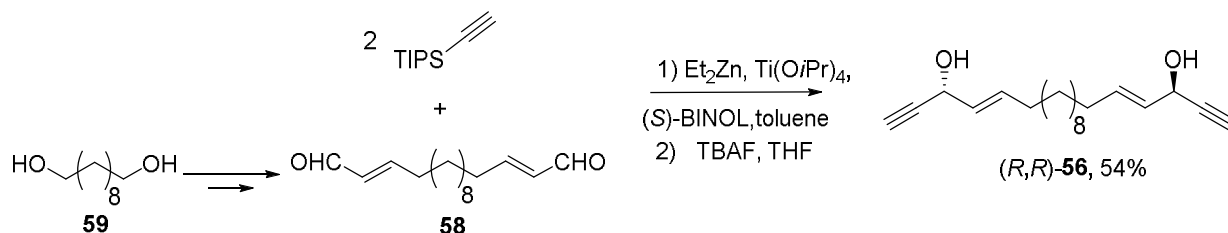
#### 4. Synthèse de lipides à deux têtes pharmacophores de symétrie C<sub>2</sub>

Parmi les molécules naturelles présentant dans leur structure un fragment alcynylcarbinol chiral, les produits de symétrie C<sub>2</sub> constituent une série esthétiquement intrigante dont font partie par exemple le pétrosynol (Figure 3) et les adociacétylènes (Figure 4). Récemment, le produit naturel de structure simple **56** a été isolé de l'éponge marine *Callyspongia pseudoreticulata* sous la forme de deux énantiomères (Figure 8).<sup>21</sup> Il présente deux fragments alcénylalcynylcarbinols situés aux deux extrémités d'une chaîne lipidique saturée, et correspond donc à un analogue « à deux têtes » de symétrie C<sub>2</sub> du produit naturel de référence **1** à pharmacophore alcénylalcynylcarbinol unique étudié en première partie de ce travail (Figure 5). La synthèse asymétrique du produit naturel **56**, non décrite à ce jour, a donc été dans un premier temps réalisée en utilisant la méthode de Pu qui avait montré son efficacité pour la synthèse de la version simple tête **1**.<sup>9</sup> Le remplacement des deux têtes alcénylalcynylcarbinol de **56** par des motifs dialcynylcarbinols dans **57** a ensuite été effectué, le pharmacophore dialcynylcarbinol s'étant avéré plus cytotoxique que son analogue naturel vis-à-vis de lignées cellulaires cancéreuses HCT116 dans la première phase de cette étude.<sup>22</sup> Deux longueurs de chaîne alkyle ont été considérées, avec la préparation de **57a**, présentant un espaceur en C<sub>6</sub> entre les deux têtes pharmacophores, et de **57b**, dont l'espaceur est en C<sub>10</sub> (Figure 8).



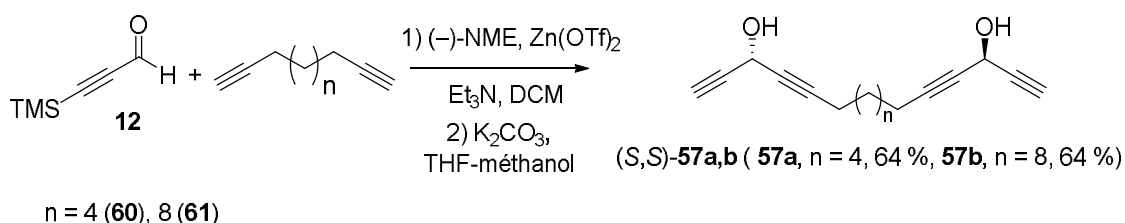
**Figure 8.** Produit naturel de symétrie  $C_2$  à deux têtes **56** et analogue non-naturel à pharmacophores dialcynylcarbinols **57**.

La synthèse de **56**-(*R,R*) a été tout d'abord effectuée en deux étapes par double addition asymétrique selon la méthode de Pu de tri(isopropyl)silylacétylène sur le dialdéhyde **58**, lui-même préparé à partir du diol **59** (Schéma 16).<sup>23</sup>



**Schéma 16.** Synthèse asymétrique du produit naturel de symétrie  $C_2$  **56**-(*R,R*) par la méthode de Pu.

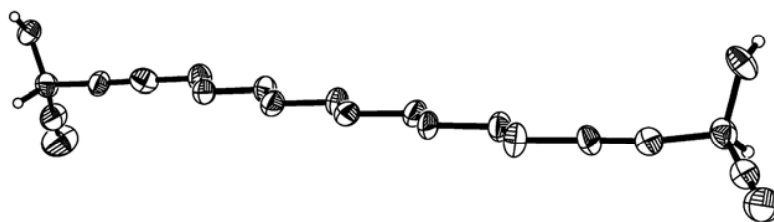
Les analogues « déhydro » de **56** ont été préparés en utilisant la méthode de Carreira modifiée déjà mise en œuvre pour la synthèse des dérivés non symétriques **24** et **25** (Schéma 7). Une double addition asymétrique du diyne **60** ou **61** sur l'aldéhyde **12** a permis d'obtenir, après désilylation par traitement au  $K_2CO_3$ , les bis-dialcynylcarbinols **57a**-(*S,S*) ou **57b**-(*S,S*) respectivement, avec 64 % de rendement (Schéma 17).<sup>24</sup>



**Schéma 17.** Synthèse asymétrique des bis-dialcynylcarbinols de symétrie  $C_2$  **57a**-(*S,S*) et **57b**-(*S,S*) par la méthode de Carreira modifiée.

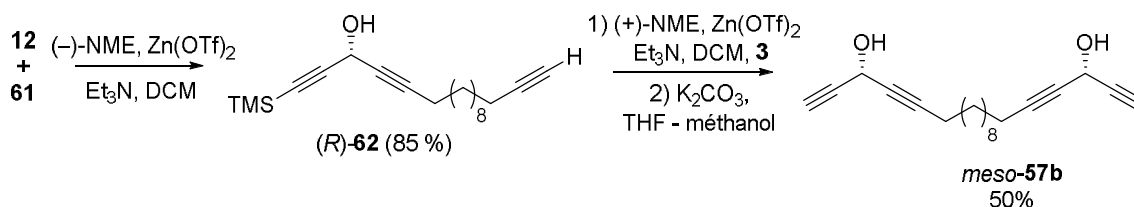
La structure de symétrie  $C_2$  du composé **57b**-(*S,S*) a pu être confirmée par analyse par diffraction des rayons X de monocristaux obtenus dans un mélange DCM/pentane à -10 °C. La configuration absolue n'a par contre pas pu être confirmée à partir de cette structure cristallographique (Figure 9).





**Figure 9.** Vue ORTEP de la structure moléculaire cristalline de **57b**.

Deux réactions de Carreira modifiées successives ont également été mises en jeu pour synthétiser l'isomère *meso* de **57b** (Schéma 18). Le produit de mono-addition **62-(R)** a dans un premier temps été préparé avec 85 % de rendement en utilisant la (-)-*N*-méthyléphédrine comme inducteur chiral. La deuxième addition asymétrique a ensuite été réalisée avec l'autre énantiomère de la *N*-méthyléphédrine pour donner, après désilylation, le bis-dialcynylcarbinol **57b-(R,S)**.<sup>24</sup> Un excès énantiomérique de 82 % a été estimé pour la formation du deuxième centre asymétrique de **57b-(R,S)**.



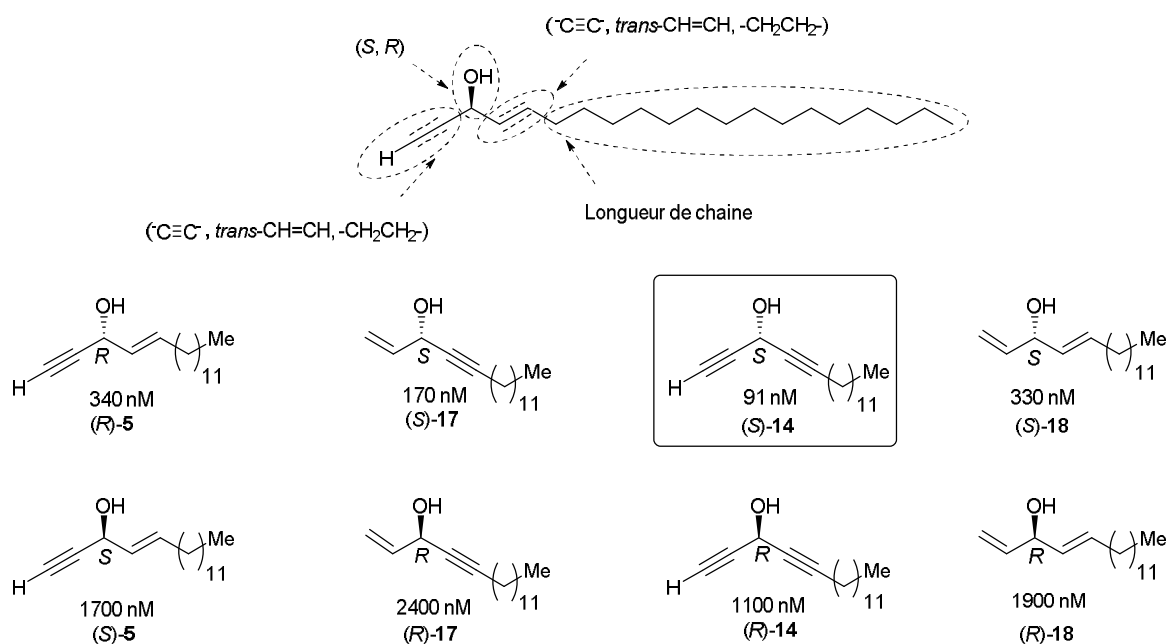
**Schéma 18.** Synthèse de l'isomère *meso* de **57b** par deux réactions de Carreira modifiée successives.

## 5. Activité cytotoxique des différentes séries de molécules synthétisées

La cytotoxicité des différentes séries de produits synthétisés a été évaluée sur la lignée cellulaire HTC116 (carcinome colorectal humain) qui avait été utilisée dans les tests préliminaires. Des mesures d' $\text{IC}_{50}$  (concentration en substance pour laquelle 50% des cellules sont tuées dans un protocole standard) ont été réalisées par deux types de tests qui donnent des résultats comparables, le test MTT et le test WST.<sup>10</sup> Les tests MTT ont été réalisés par Etienne Joly, avec qui le travail a été conduit en collaboration à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale de Toulouse (UMR 5089).

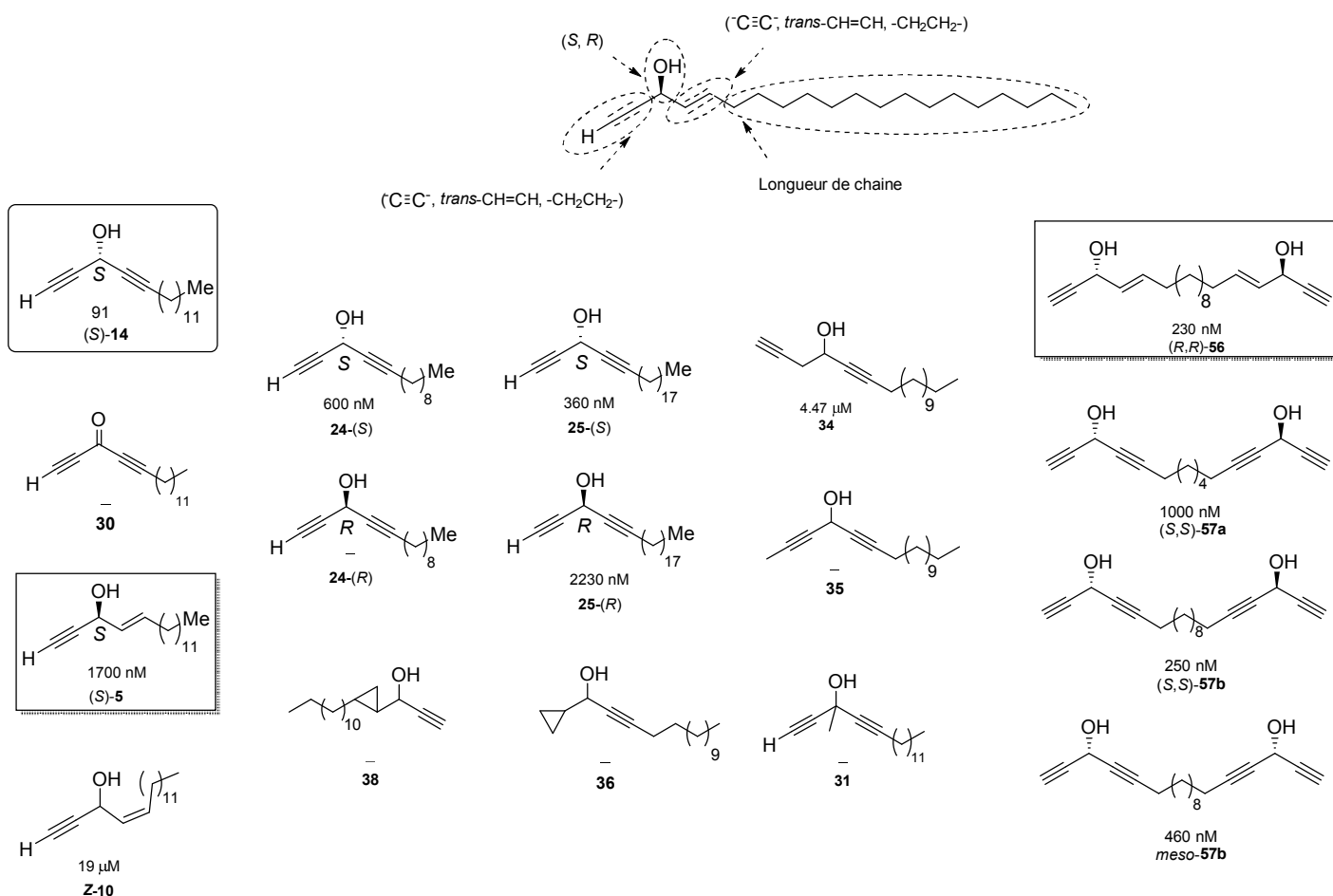
La première série de tests avait été conduite sur les molécules obtenues par variation de quatre paramètres à partir de la structure du produit naturel de référence à pharmacophore alcénylalcynylcarbinol **1** et avaient dans un premier temps montré que le raccourcissement de la chaîne alkyle en  $\text{C}_{15}$  dans **1** en une chaîne en  $\text{C}_{12}$  dans **5** augmentait l'activité. Cette première étude de relation structure-activité avait donc été circonscrite à une série de molécules à chaîne alkyle en  $\text{C}_{12}$  et avait permis de montrer que la présence de deux insaturations à côté du centre carbinol chiral est indispensable pour observer une cytotoxicité, les dérivés mono-insaturés **19** et **22** (Schéma 6) ne présentant aucune activité aux concentrations utilisées (Figure 10). De la même façon, l'augmentation du degré d'insaturation en remplaçant la double liaison de **5** par une triple liaison dans **14** s'avéra augmenter l'activité, le dérivé dialcénylcarbinol possédant deux

doubles liaisons **18** restant moins cytotoxique. Cette première étude avait également permis de mettre en évidence l'influence générale de la configuration du centre carbinol chiral sur la cytotoxicité. Alors que les tests préliminaires avaient montré que l'énantiomère non naturel de **1** était plus actif que le naturel, tous les tests réalisés par la suite ont confirmé que la configuration la plus active est toujours celle où le groupement hydroxyle est orienté « vers l'arrière » quand on oriente la chaîne alkyle « vers la droite » (Figure 10). Le composé **14-(S)** de cette première série est donc le plus actif, avec une cytotoxicité dix fois plus élevée que son analogue naturel **5-(S)**.<sup>22</sup>



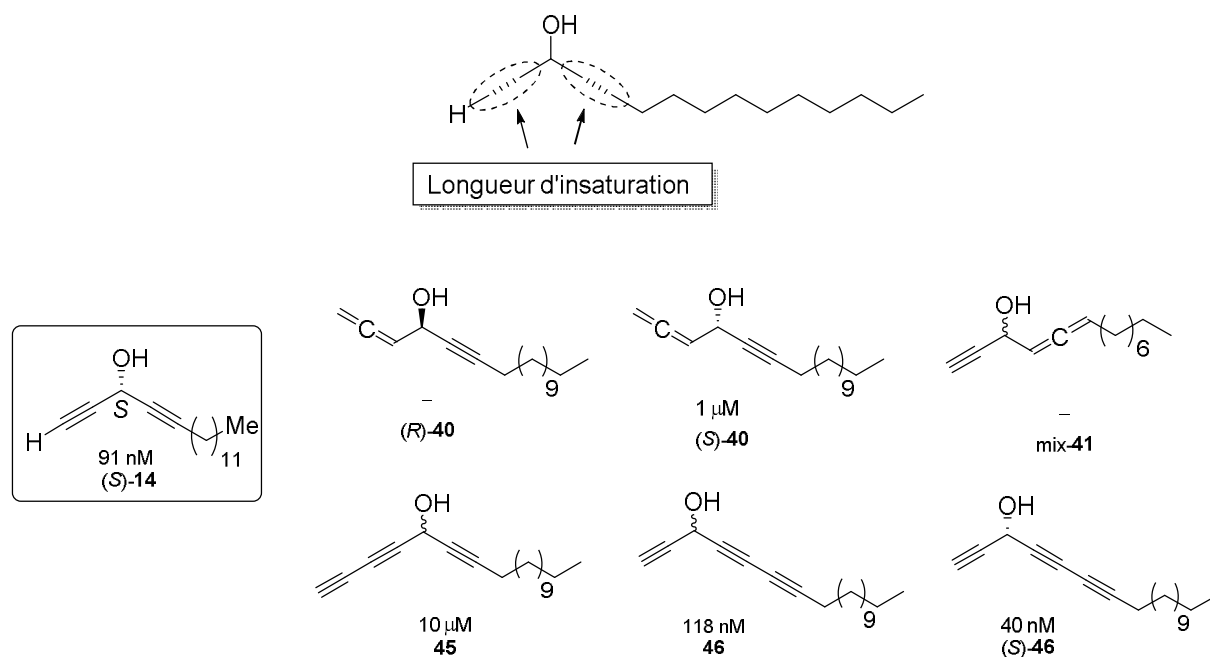
**Figure 10.** Activité cytotoxique sur HCT116 de dérivés du produit à pharmacophore alcénylalcynylcarbinol de référence **5**.

Une deuxième série de variations structurales autour du pharmacophore dialcynylcarbinol le plus actif apparaissant dans **14-(S)** a donc été réalisée et les résultats des tests biologiques présentés dans la Figure 11. Que ce soit sur les composés de symétrie  $C_2$  à deux têtes pharmacophores **57a** et **57b**, sur les composés à motifs cyclopropyles **36** et **38**, ou sur d'autres dérivés, tous les résultats montrent que **14-(S)** reste le produit le plus cytotoxique vis-à-vis des cellules HCT116.<sup>14,24</sup>



**Figure 11.** Activité cytotoxique sur HCT116 de produits dérivés du dialcynylcarbinol **14-(S)** évaluée par  $IC_{50}$ .

La troisième variation envisagée dans ce travail à partir du pharmacophore dialcynylcarbinol a consisté à ajouter un ou deux atomes de carbone supplémentaires aux fragments insaturés  $C_2$ . En particulier, l'accrochage d'une triple liaison supplémentaire dans un motif butadiyne sur le centre carbinol du côté de la chaîne lipidique dans **46-(S)** a finalement permis d'augmenter l'activité cytotoxique vis-à-vis de cellules HCT116 par rapport à **14-(S)** d'un facteur deux à trois (Figure 12).

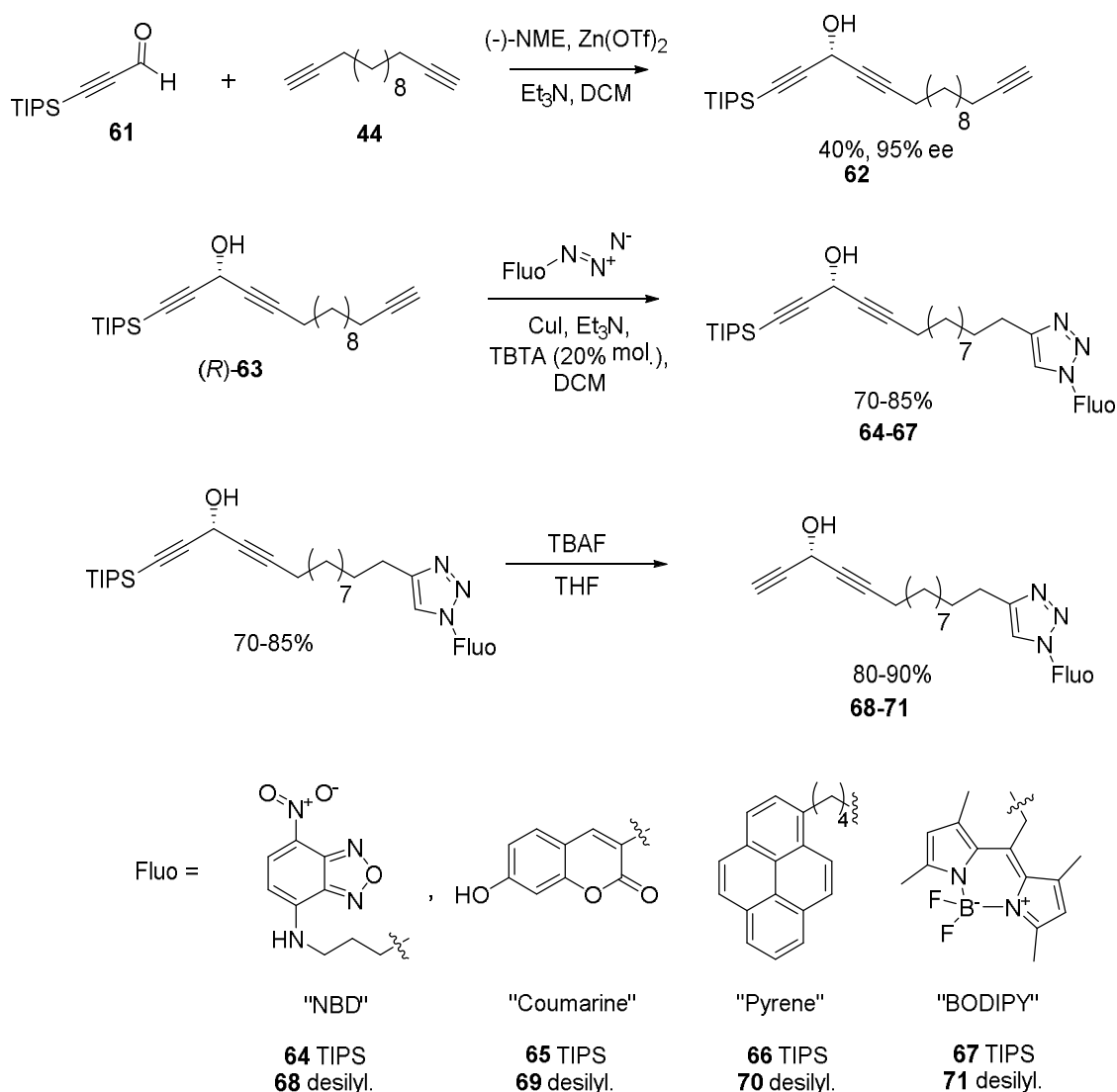


**Figure 12.** Activité cytotoxique sur HCT116 de produits dérivés du dialcynylcarbinol **14**-(S).

Le butadiynylalcynylcarbinol **46**-(S) non-naturel est le produit de la série étudiée ici dont l'activité biologique est la plus prometteuse et la plus élevée à ce jour dans cette série, avec une cytotoxicité environ 40 fois supérieure à celle du produit naturel de référence **1**.

## 6. Synthèse de pharmacophores marqués pour l'imagerie cellulaire

L'identification de la cible et du mode d'action des molécules bioactives est une étape importante dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Parmi les différentes méthodes permettant d'identifier la cible cellulaire d'un pharmacophore, l'utilisation de molécules marquées par greffage d'un fragment fluorophore est la plus courante en première approche et a donc été envisagée ici. Le pharmacophore dialcynylcarbinol présentant une cytotoxicité élevée, il a été sélectionné dans cette étude pour être couplé à différents fluorophores (Schéma 19). Ces derniers ont été introduits à l'extrémité de la chaîne lipidique de **14** via un lien triazole par réaction de cycloaddition entre un alcyne terminal et un azoture catalysée au cuivre. Un analogue de **14** modifiée par l'introduction d'une triple liaison à extrémité de chaîne lipidique a donc été envisagé à partir d'un  $\alpha$ - $\omega$ -diyne. Ce type de substrat avait été utilisé lors de la préparation du dérivé à deux têtes pharmacophores **57b-meso**, avec la synthèse de l'intermédiaire de synthèse **62**-(R). Une adaptation du protocole a permis l'obtention sélective du produit de monoaddition de Carreira. Un analogue de **62**-(R), portant un groupement protecteur tri(isopropyl)silyl plus résistant, **63**-(R) a ainsi été utilisé comme précurseur pour le marquage par quatre fluorophores fonctionnalisés par un groupement azoture : un nitrobenzoxadiazole (NBD),<sup>25</sup> une hydroxycoumarine,<sup>26</sup> un pyrène,<sup>25</sup> et un BODIPY (Schéma 19).<sup>27</sup> A partir de **63**-(R), la formation du lien triazole par cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre a été réalisée dans des conditions classiques de « chimie clic » et les produits de couplage attendus **64**-(R)-**67**-(R) ont été isolés avec les rendements habituels pour cette réaction.<sup>28</sup> Une étape finale de désilylation par traitement au TBAF a permis d'obtenir les produits marqués **68**-(R)-**71**-(R).<sup>29</sup>

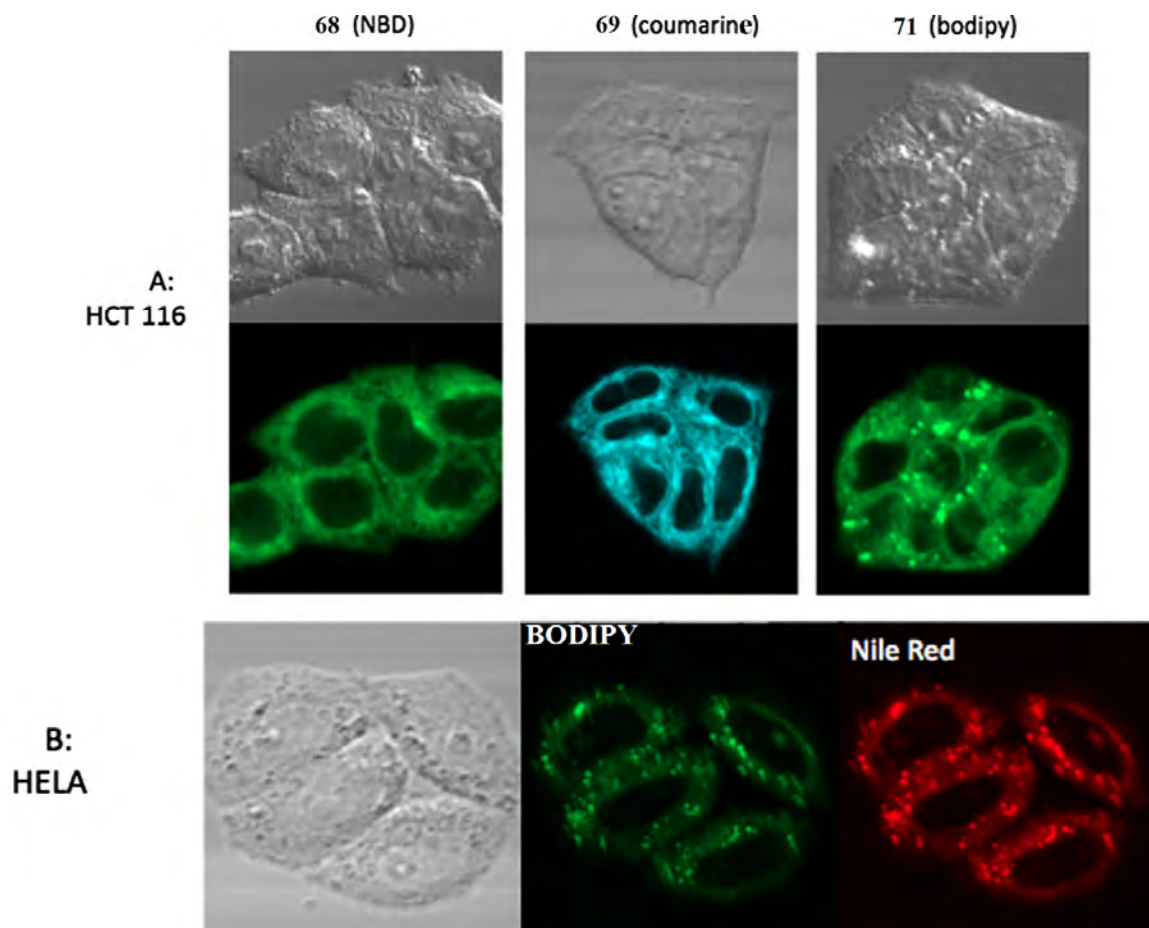


**Schéma 19.** Synthèse de quatre dérivés à pharmacophore dialcynylcarbinol marqués.

En vue d'étudier le mode d'action biologique des dialcynylcarbinols, des expériences de localisation intracellulaire de ces sondes ont été envisagées. Les produits marqués ont ainsi été incubés avec des cellules de lignée HCT116 à 37°C pendant 30 min, avant que les échantillons soient analysés par microscopie confocale de fluorescence. Toutes les sondes, à l'exception du produit **70** marqué par le pyrène, ont donné des signaux significatifs (Figure 13).

L'impossibilité d'obtenir des images interprétables dans le cas du pyrène peut être expliquée par les propriétés photophysiques du fluorophore dont seuls les eximères sont susceptibles de donner un signal observable. Des expériences à des concentrations plus élevées ont alors été menées mais ont conduit à la précipitation de la sonde.

Pour les autres sondes **68**, **69** et **71**, les données préliminaires montrent une localisation dans les réseaux membranaires intracellulaires. Dans le cas du produit **71** à motif BODIPY, le marquage des gouttelettes lipidiques a été identifié grâce à un co-marquage de ces structures avec le Nile Red dans des cellules HELA. Ce marquage, sans lien avec le mode d'action des dialcynylcarbinols, peut être expliqué par la forte affinité du fluorophore BODIPY, aussi présent dans le Nile Red, pour les gouttelettes lipidiques<sup>30</sup>.



**Figure 13.** Données préliminaires du marquage cellulaire par les sondes **68**, **69** et **71**.

## 7. Conclusion

L'analyse et la variation structurale des alcynylcarbinols naturels a permis d'identifier clairement l'unité dialcynylcarbinol terminale comme un fragment pharmacophore efficace. La variation de quatre paramètres structuraux à partir de la molécule de référence naturelle ((*S, E*) - eicos-4-en-1-yl-3-ol) a en effet révélé que cette unité non naturelle manifeste une activité antitumorale sans précédent. L'activité cytotoxique de molécules de cette série a ensuite été montrée varier très sensiblement avec la longueur de chaîne lipidique, le type et du nombre de d'insaturations en position géminale du centre carbinol, et la configuration absolue de ce carbinol asymétrique. En particulier, la présence d'insaturations de part et d'autres du carbinol s'est avérée cruciale.

Les méthodes de Pu et de Carreira ont été utilisées et optimisées pour la synthèse de lipides acétyléniques de symétrie  $C_2$  comportant deux unités pharmacophores alcynylcarbinol chiraux (dérivés dits « à deux têtes »). Dans la stratégie de synthèse bidirectionnelle, un effet de double induction asymétrique a mis en évidence. Cette méthodologie a permis d'effectuer une synthèse par double élongation du composé naturel et de ses analogues déhydro.

L'influence du nombre de motifs pharmacophores sur le niveau d'activité biologique d'alcynylcarbinols de symétrie  $C_2$  a été évaluée, de même que celle de la configuration absolue des centres carbinols de cette série de produits.

Les composés synthétisés ont été soumis à des mesures de cytotoxicité vis-à-vis de la lignée cellulaire HCT116 et la plupart ont montré des niveaux d'activité biologique remarquables.

Des allenyl- et butadiynyl-carbinols sont révélés être aussi des motifs pharmacophores prometteurs. En particulier, l'éthynyl butadiynylcarbinol **46-(S)** s'est avéré être la molécule la plus cytotoxique parmi celles étudiées à ce jour ( $IC_{50} = 40$  nM sur HCT 116), et ce malgré un excès énantiomérique non-optimisé (ee = 85 %). La fonction pharmacophore en C7 est ici cependant incluse dans un squelette en C19 comprenant une chaîne lipidique saturée en C12 : l'effet de la longueur de la chaîne lipidique mérite ici une étude systématique, l'enjeu de chimie pharmaceutique étant maintenant de « descendre en dessous du nanomolaire ».

La compréhension du mécanisme d'action des alcynylcarbinols lipidiques reste cependant la question essentielle dont l'étude pourra en retour être utile à l'optimisation des structures pharmacophores complètes. Les premiers pas ont été faits dans cette direction à l'aide de molécules porteuses de diverses sondes fluorescentes. Des sondes de types NBD et coumarine ont permis de montrer que les structures actives se concentrent dans les membranes d'organites intra-cellulaires tels que le réticulum endoplasmique. Des études systématiques sont prévues en collaboration avec Etienne Joly, Sébastien Briton et Patrick Calsou à l'IPBS, dans le but ultime d'identifier la cible biochimique, possiblement protéique, de ces pharmacophores.

### Références bibliographiques.

- <sup>1</sup> Newman, D. J.; Cragg, G., *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311–335.
- <sup>2</sup> Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4912-4915.
- <sup>3</sup> Isaacs S., Kashman Y., Loya S., Hizi A., Loya Y., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10435-10438.
- <sup>4</sup> Watanabe, K.; Tsuda, Y.; Yamane, Y.; Takahashi, H.; Iguchi, K.; Naoki, H.; Fujita, T.; van Soest, R.W.M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9271-9276.
- <sup>5</sup> a) Seo Y., Cho K. W., Rho J.-R., Shin J., Sim C. J., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 447-462; b) Kim J. S., Lim Y. J., Im K. S. et al., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 554-559; c) Shin J., Seo Y., Cho K. W., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 1268-1273; d) Lim Y. J., Kim J. S., Im K. S., Jung J. H., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 1215-1217; e) Lim Y. J., Park H. S., Im K. S., Lee C. O., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 46-53; e) Lim Y. J., Lee C. O., Hong J. et al., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 1565-1567.
- <sup>6</sup> Isaacs S., Kashman Y., Loya S., Hizi A., Loya Y., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10435-10438.
- <sup>7</sup> Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Tajima, H.; Wang, W.; Aoki, S.; Nakagawa, S.; Mayumi, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, 44, 720-724.
- <sup>8</sup> Trost, B. M.; Heiss, A. H. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4461-4464.
- <sup>9</sup> Moore D., Pu L., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1855-1857.
- <sup>10</sup> Berridge M.V., Herst P.M., Tan A.S., *Biotechnology Annual Review*, **2005**, 11: 127-152.
- <sup>11</sup> a) Anand N., Carreira E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9687-9688; b) Boyall D., Frantz D., Carreira E., *Org. Lett.*, **2002**, 2605-2606.
- <sup>12</sup> Li M., Zou C., Duhayon C., Chauvin R., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1047-1050.
- <sup>13</sup> a) Noyori R., Hashiguchi S., *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 97-102; b) Matsumura K., Hashiguchi S., Ikariya T., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8738-8739; c) Haack K. J., Hashiguchi S., Fujii A., Ikariya T., Noyori R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 285-288.

- 
- <sup>14</sup> Listunov D., Billot Ch., Joly E., Fabing I., Volovenko Yu., Genisson Y., Maraval V., Chauvin R., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 7920-7930.
- <sup>15</sup> Bazzini P., Wermuth C.G., *The Practice of Medicinal Chemistry*, **2008**, 429-463.
- <sup>16</sup> Ma Sh., Hou H., Zhao Sh., Wang G., *Synthesis*, **2002**, *12*, 1643-1645.
- <sup>17</sup> Listunov D., Maraval V., Saffon-Merceron N., Mallet-Ladeira S., Voitenko Z., Volovenko Y., Genisson Y., Chauvin R., *Fr. Ukr. J. Chem.*, **2015**, *3*, 21-28.
- <sup>18</sup> Ye J., Fan W., Ma Sh., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 716-720.
- <sup>19</sup> a) Liang Ch., Ding Y., Kim J.A., Yang S.Y., Boo H.-J., Kang H.-K., Nguyen M.C., Kim Y.H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, *32*, 3513-3516; b) Yun H., Chou T.-Ch., Dong H., Tian Y., Li Y., Danishefsky S.J., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10375-10380.
- <sup>20</sup> Matovic N.J., Hayes P.Y., Penman K., Lehmann R.P., De Voss J.J., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4467-4481.
- <sup>21</sup> Braekman J.C., Daloze D., Devijver C., Dubutand D., van Soest R.W.M., *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 871-872.
- <sup>22</sup> Arfaoui D. El, Listunov D., Fabing I., Oukessou M., Frongia C., Lobjois V., Samson A., Ausseil F., Ben-Tama A., El Hadrami El M., Chauvin R., Genisson Y., *ChemMedChem.*, **2013**, *8*, 1779-1786.
- <sup>23</sup> Shirouzu T., Watari T., Ono M., Koizumi K., Saiki I., Tanaka C., Rob W.M., Soest V., Miyamoto T., *J. Nat. Prod.*, **2013**, *76*, 1337-1342.
- <sup>24</sup> Listunov D., Fabing I., Saffon-Merceron N., Gaspard H., Volovenko Yu., Maraval V., Chauvin R., Genisson Y., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5386-5394.
- <sup>25</sup> Lampkins A. J.; O'Neil E. J.; Smith B. D., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6053-6058.
- <sup>26</sup> Sivakumar K., Xie F., Cash B. M., Long S., Barnhill H. N., Wang, Q., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4603-4606.
- <sup>27</sup> a) Wu Y., Peng X., Guo B., Fan J., Zhang Z., Wang J., Cui A., Gao Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 1387-1392; b) Royzen M., Wilson J. J., Lippard S. J., *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, *118*, 162-170.
- <sup>28</sup> Chan T. R., Hilgraf R., Sharpless K. B., Fokin V. V., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853-2855.
- <sup>29</sup> Listunov D., Mazeret S., Volovenko Yu., Joly E., Genisson Y., Maraval V., Chauvin R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 4652-4656.
- <sup>30</sup> a) Espen E. Spangenburg, Stephen J. P. Pratt, Lindsay M. Wohlers, Richard M. Lovering, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2011**, 1-8; b) Listenberger L. L., Brown D. A., *Fluorescent Detection of Lipid Droplets and Associated Proteins. Current Protocols in Cell Biology*, **2007**, unit 24.2:24.2.1-24.2.11.



**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ**  
**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

На правах рукопису

**ЛІСТУНОВ ДИМИТРІЙ ПЕТРОВИЧ**

УДК 547.362.3

**АНАЛОГИ ПРИРОДНИХ АЛКІНІЛКАРБІНОЛІВ: СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА**  
**ЯК ПРОТИРАКОВИХ ФАРМАКОФОРІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

**Наукові керівники:**

**ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ**

доктор хімічних наук, професор

**ШОВЕН РЕМІ,**

габілітований доктор, професор

(Університет Поля Сабатьє, Тулуза, Франція)

Київ-2015

## ЗМІСТ

<b>Список умовних скорочень</b>	<b>4</b>
<b>Вступ</b>	<b>6</b>
<b>Розділ 1. Синтез хіральних алкінілкарбінолів</b>	<b>15</b>
<b>(літературний огляд)</b>	
1.1 Синтез хіральних алкінілкарбінолів	17
1.1.1 $\alpha$ -Алкілалкінілкарбіноли	17
1.1.2 $\alpha$ -Алкіл 1,3-дінілкарбіноли	22
1.1.3 Алкенілалкінілкарбіноли	33
1.1.3.1 Методи синтезу ейкоз-(4 <i>E</i> )-ен-1-ін-3-олу та його похідних	34
1.1.3.2 Методологічні підходи до синтезу дюринів	39
1.1.3.3 Синтез дідеоксипетрозинолу А	43
1.1.3.4 Синтез адосіацетилену Б	46
1.1.4 Діалкінілкарбіноли	51
1.2 Біологічна активність поліацетиленів виділених з морських губок	57
<b>Розділ 2. Раціональний систематичний аналіз взаємозв'язку «структура-активність» в хіральних алкінілкарбінольних фармакофорних фрагментах</b>	<b>65</b>
<b>Розділ 3. Асиметричний синтез <math>C_2</math>-симетричних ацетиленових ліпідів з двома термінальними хіральними алкінілкарбінольними фармакофорами</b>	<b>81</b>
<b>Розділ 4. Синтез алленіл- та бута-1,3-дініл алкенілкарбінолів</b>	<b>91</b>
<b>Розділ 5. Синтез флуоресцентних міток</b>	<b>99</b>
<b>Розділ 6. Визначення рівня цитотоксичності синтезованих сполук</b>	<b>105</b>
<b>Розділ 7. Експериментальна частина</b>	<b>116</b>
Методика 1. Приєднання за Пу	117
Методика 2. Зняття силільного захисту за допомогою розчину ТБАФ ( <i>n</i> -тетрабутиламоній флуориду).	117

Методика 3. Синтез 1-нафтилкарбаматів	117
Методика 4. Приєднання за Каррейра	118
Методика 5. Зняття триметилсилільного захисту за допомогою $K_2CO_3$	118
Методика 6. Відновлення діалкінілкарбінолів до діалкенілкарбінолів	118
Методика 7. Відновлення діалкінілкарбінолів до алкеніалалкінілкарбінолів	119
Методика 8. Приєднання альдегідів до літій ацетиленідів	119
Методика 9. Метод синтезу ундец-1-іну та ікоз-1-іну	119
Методика 10. 1,3-Циклоприєднання азидів до термінальних алкінів	120
<b>Висновки</b>	<b>162</b>
<b>Список використаних джерел</b>	<b>163</b>
<b>Додаток</b>	<b>177</b>

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

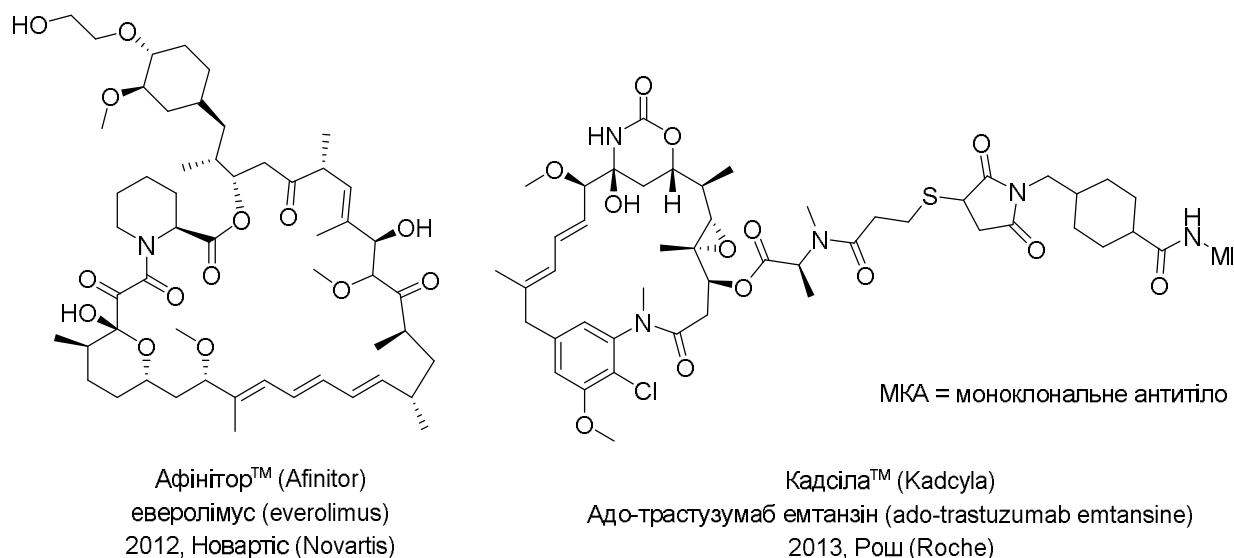
ААК	Алкінілалкенілкарбінол
АЦН	Ацетонітрил
ГМДС	Гексаметилдисиліламін
ГМФТА	Гексаметилфосфортриамід
д	Дублет
д.д.	Дублет дублетів
ДАК	Діалкінілкарбінол
ДБУ	1,8-Діазабіциклоундец-7-ен
ДГП	Дигідропіран
ДДХ	Дихлородиціанохінон
(-)-ДЕТ	(-)-Діетилтартрат
ДЦК	Дициклогексилкарбодіамід
ДХМ	Дихлорометан
ДІБАЛ-Н	Ди- <i>ізо</i> -бутилалюмогідрид
(+)-ДІПТ	(+)-Діізопропілтартрат
ДІПЕА	Діізопропілетиламін
ДМАП	4-Диметиламінопіридин
ДМФА	N,N-Диметилформамід
ЕДКДІ	Етилдиметиламінопропілкарбодіамід гідрохлорид
ІЧ	Інфрачервоний
кв.	Квартет
КСК	Камфорсульфоокислота
ЛАГ	Літій алюмогідрид
ЛДА	Літій діізопропіламід
м.	Мультиплет
МС	Молекулярні сита
м.ч.	Мільйонна частка

МОМ	Метоксиметил
ПМБ	<i>para</i> -Метоксибензил
ПТСК	<i>para</i> -Толуенсульфокислота
ПХХ	Піридинійхлорохромат
розш.с.	Розширений синглет
РСД	Рентгеноструктурне дослідження
с.	Синглет
т.	Триплет
ТБАФ	<i>n</i> -Тетрабутиламоній флуорид
ТБГП	<i>трет</i> -Бутилгідропероксид
ТБТА	<i>трис</i> -(Бензилтріазолілметил)амін
ТБДМС	<i>трет</i> -Бутилдиметилсиліл
ТГП	Тетрагідропіраніл
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТІПС	Триізопропілсиліл
ТМС	Триметилсиліл
т. пл.	температура плавлення
ТФФ	Трифенілфосфін
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
УФ	Ультрафіолетовий
хв.	Хвилина
<i>м</i> -ХПБК	<i>мета</i> -Хлоропербензойна кислота
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
<i>J</i>	Константа спін-спінової взаємодії (КССВ)
$\delta$	Хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
$\nu$	Частота, см <sup>-1</sup> (ІЧ-спектроскопія)

## ВСТУП

Незважаючи на велику кількість доступних протиракових препаратів, досі актуальним є пошук нових, менш токсичних, та більш ефективних речовин. Більшість нині існуючих лікарських засобів не мають вибіркової активності щодо ракових клітин, що призводить до значних побічних ефектів. Таким чином, розвиток фармацевтичної хімії залежить від наукових досліджень спрямованих на пошук сполук з вибірковою цитотоксичністю і мінімальними побічними ефектами.

У період з 1981-2010 роки більше 50% всіх лікарських засобів введених в обіг (540 з 1073 існуючих) є речовинами виділеними з природних джерел, модифікованими природними сполуками або синтетичними сполуками з натуральним фармакофором. Серед цих 540 препаратів 128 є протираковими, і 99 з них, а це майже 80 %, є природного походження [1]. Починаючи з 2011-го року ще 6 препаратів природного походження було введено в медичну практику для лікування раку (Рис. 1):



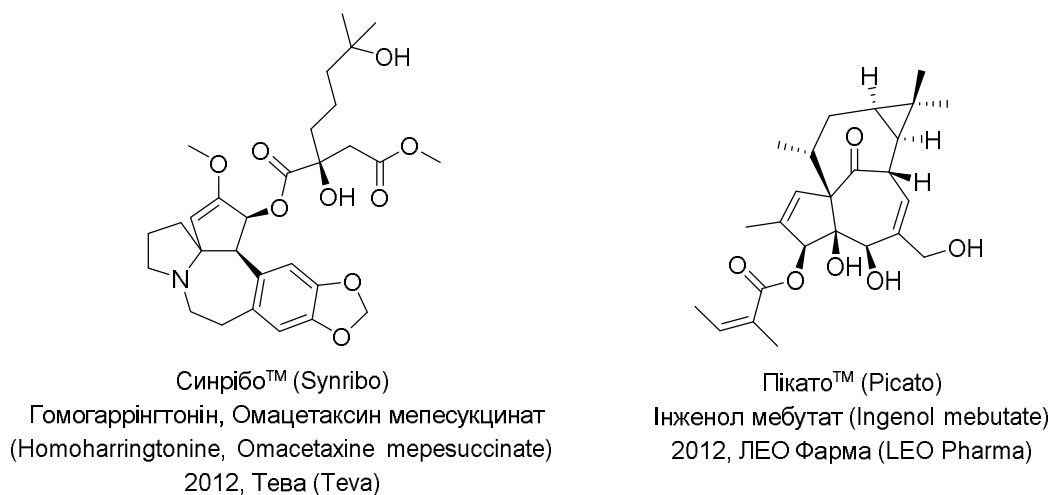


Рис. 1. Протиракові препарати природного походження

Таким чином, сполуки природного походження займають важливе місце у створенні та практичному застосуванні лікарських засобів з протираковою активністю.

У той же час, одним із найважливіших джерел скаффолдів для цитотоксичних препаратів є морські губки. Так, (+)-діскодермолід (Рис.2), високо цитотоксична речовина, що має механізм дії подібний до «Таксол™», був виділений у 1990 році з морської губки *Discodermiadissoluta* [2]:

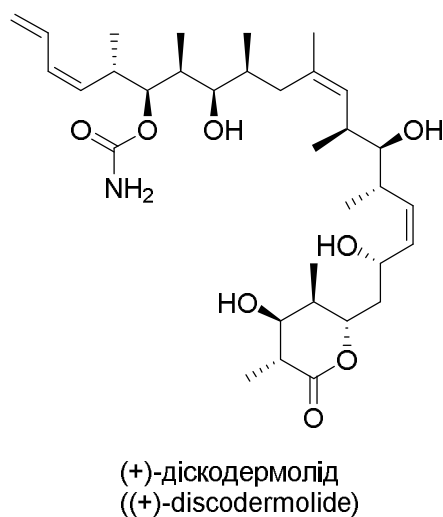


Рис. 2. Структура (+)-діскодермоліду

Особливе місце серед вторинних метаболітів морських губок посідають сполуки із потрійним зв'язком у гемінальній позиції до гідроксильної групи. Сполуки з таким фрагментом проявляють широкий спектр біологічної активності: антибактеріальну, протівірусну [3], цитотоксичну [4]. Найвідоміші прикладами є: петрозинол (petrosynol), стронжілодіол А (Strongylodiol A), петрокортин А (Petrocortyne A) (Рис.3):

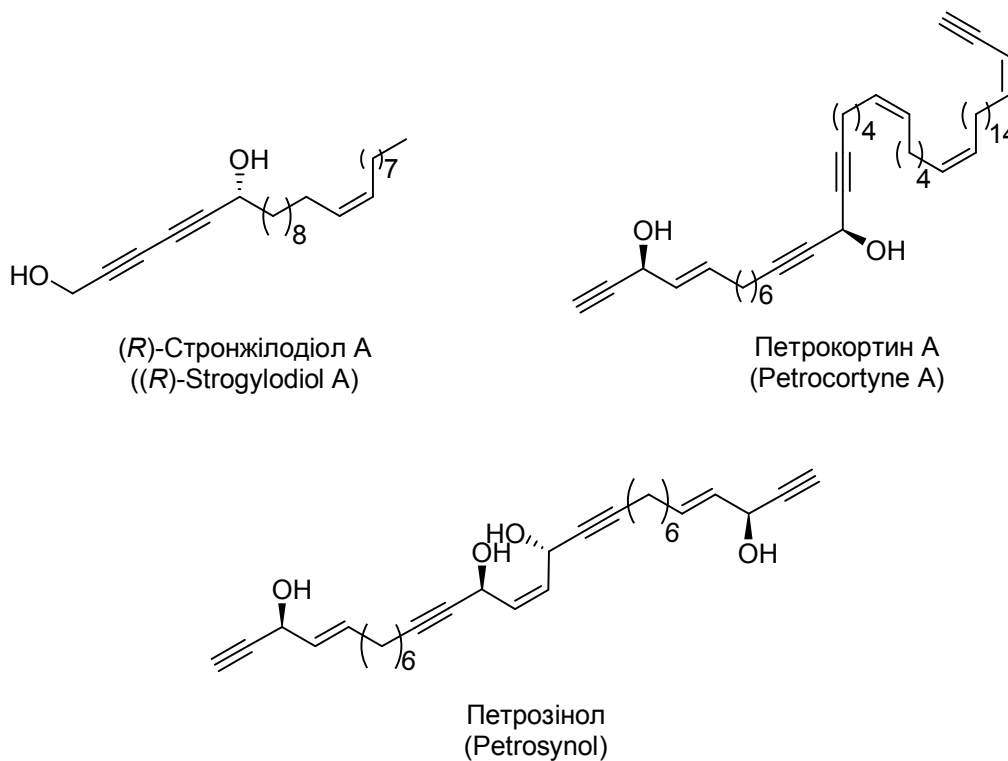


Рис 3. Структури петрозинолу (petrosynol), стронжілодіолу А (Strongylodiol A) та петрокортину А (Petrocortyne A)

Аналіз даних структур показує наявність спільного фрагменту – заміщеного пропаргільного спирту. У той же час, зв'язок «структура-активність» у даному класі сполук є досі не дослідженим.

**Актуальність теми.** Пошук нових ефективних протиракових засобів залишається актуальною проблемою у сучасній фармацевтичній галузі. В свою чергу природні алкінілкарбіноли є новим типом речовин з вираженою цитотоксичністю. Тому синтез і дослідження взаємозв'язку структура-активність серед похідних ацетиленових спиртів є актуальною



проблемою, вирішення якої потребує систематичної структурної варіації (синтез різноманітних ключових модельних сполук) і послідовного дослідження рівня їх біологічної активності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукової теми кафедри «Нові гетероциклічні сполуки – ефективні джерела біологічно-активних речовин, флуоресцентних зондів, модифікаторів супрамолекулярних об'єктів» (бюджетна тема № 11БФ037-02), в лабораторії SPCMIB, UMR 5068 Університету Поля Сабатьє (м. Тулуза, Франція) і в лабораторії LCC, UPR 8241 в рамках аспірантури зі спільним керівництвом на основі діючої угоди про співробітництво та відповідних документів про спільну аспірантуру.

**Мета і завдання дослідження.** Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних методів синтезу нових речовин класу ацетиленових спиртів із потенційною протираковою активністю. Таким чином метою дослідження є структурний пошук та синтез речовин з високим рівнем цитотоксичності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Розширити межі застосування та оптимізувати умови проведення реакції Каррейра;
- Розробити та оптимізувати методи синтезу модельних сполук
- Отримати ряд похідних зі значною диверсифікацією замісників;
- Встановити будову отриманих сполук;

*Об'єкти дослідження* – реакція Каррейра; реакція Пу; алкенілалкініл-, діалкініл-, алленілалкінілкарбіноли; цитотоксичність по відношенню до лінії клітин НСТ 116.

*Предмет дослідження* – енантіоселективне приєднання в умовах реакції Каррейра і Пу; дизайн структури потенційних цитотоксичних сполук по відношенню до лінії клітин НСТ 116.

*Методи дослідження* – органічний синтез, спектроскопія  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, мас-спектрометрія, високопрепаративна рідинна хроматографія, суперкритична флюїдна хроматографія, рентгеноструктурні дослідження, дослідження цитотоксичності по відношенню до лінії клітин НСТ 116.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведено систематичний аналіз природного фармакофору (*S*)-ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу та здійснено асиметричний синтез обох енантіомерів природного ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу, а також аналогів з меншою довжиною алкільного ланцюгу (енантіомерний надлишок було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії з хіральною фазою).

За допомогою рентгеноструктурних досліджень відповідного естеру (*S*)-мигдалевої кислоти встановлено абсолютну конфігурацію асиметричного центру, що утворюється у присутності (–)-NME за реакцією Каррейра як (*R*)-.

Досліджено енантіоселективність у подвійній реакції Каррейра і Пу, та встановлено стереохімічний склад отриманих продуктів. Виявлено, що деякі з отриманих аддуктів проявляють високу цитотоксичну активність по відношенню до лінії клітин НСТ 116.

Розроблено оптимальні шляхи синтезу діалкінілкарбінолів з використанням модифікованого протоколу Каррейра. Синтезовано аналоги діалкінілкарбінолів з флуоресцентним мідками та досліджено їх розподілення у внутрішньоклітинному просторі.

**Практичне значення одержаних результатів.** Знайдено та оптимізовано умови проведення реакції приєднання альдегідів з потрійним

зв'язком у  $\alpha$ -положенні по відношенню до карбонільної групи до відповідних алкінів.

Синтезовано бібліотеку спиртів з чотирма варіативними параметрами для дослідження зв'язку «структура-активність» (варіація типу і кількості кратних зв'язків, довжини алкільного ланцюгу, конфігурації асиметричного центру і подвійного зв'язку).

Одержано ряд нових похідних з алкінілкарбінольним фрагментом та проведено дослідження рівня їх цитотоксичності.

**Особистий внесок здобувача.** Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення всіх отриманих результатів, аналіз даних спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились з науковим керівником д.х.н., проф. Ю. М. Воловенко та габілітованим доктором Р. Шовеном. У вирішенні деяких проблем, що виникали під час проведення синтезу та ідентифікації певних продуктів реакцій, брали участь доктор І. Женіссон (LSPCMIB, Університет Поля Сабатьє) та доктор В. Мараваль (LCC, Університет Поля Сабатьє). Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співпраці з доктором Н. Сафон (ICT CNRS, Університет Поля Сабатьє) та доктором К. Дюайо (LCC, Університет Поля Сабатьє). Спектральні дослідження методом ЯМР виконані у співробітництві з доктором К. Топан (Service commun de RMN, Університет Поля Сабатьє). Аналіз стереохімічного складу синтезованих речовин виконано у співробітництві з доктором І. Фабан (LSPCMIB, Університет Поля Сабатьє). Визначення рівня цитотоксичної активності виконано у співробітництві з доктором Е. Жолі (IPBS, м. Тулуза).

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації було представлено на національних та міжнародних конференціях:

VII<sup>th</sup> scientific international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse” (Kyiv, Ukraine, **2013**), Journée Très Grand Sud-Ouest de la Société Chimique de France, (Toulouse, France, **2014**), Шістнадцята міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, Україна, **2015**), VIII<sup>th</sup> scientific international conference in chemistry “Toulouse-Kyiv”, (Toulouse, France, **2015**).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 6 статей у провідних міжнародних фахових періодичних виданнях і 4 тези доповідей на конференціях.

1. Arfaoui D. El Identification of Chiral Alkenyl- and Alkynylcarbinols as Pharmacophores for Potent Cytotoxicity / D. El Arfaoui, D. Listunov, I. Fabing, M. Oukessou, C. Frongia, V. Lobjois, A. Samson, F. Ausseil, A. Ben-Tama, El M. El Hadrami, R. Chauvin, Y. Genisson // ChemMedChem. – 2013. – Vol. 8. – P. 1779–1786. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень для частини сполук, встановлення будови отриманих сполук, написання статті*).
2. Listunov D. Chiral alkynylcarbinols from marine sponges: asymmetric synthesis and biological relevance / D. Listunov, V. Maraval, R. Chauvin, Y. Génisson. // Nat. Prod. Rep. – 2015. – Vol. 32. – P. 49–75. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, написання статті*).
3. Listunov D. On terminal alkynylcarbinols and derivatization thereof / D. Listunov, V. Maraval, N. Saffon-Merceron, S. Mallet-Ladeira, Z. Voitenko, Yu. Volovenko, Y. Genisson, R. Chauvin // Fr.Ukr.J.Chem. – 2015. – Vol. 3. – P. 21–28. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті*).

4. Listunov D. Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of Natural or Bioinspired Cytotoxic  $C_2$ -Symmetrical Lipids with Two Terminal Chiral Alkynylcarbinol Pharmacophores / D. Listunov, I. Fabing, N. Saffon-Merceron, H. Gaspard, Yu. Volovenko, V. Maraval, R. Chauvin, Y. Genisson // J. Org. Chem.. – 2015. – Vol. 80. – P. 5386–5394. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті*).
5. Listunov D., Extended structural modulation of bio-inspired chiral lipidic alkynylcarbinols as antitumor pharmacophores / D. Listunov, Ch. Billot, E. Joly, I. Fabing, Yu. Volovenko, Y. Genisson, V. Maraval, R. Chauvin // Tetrahedron. - 2015.- Vol. 71. – P. 7920-7930. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті*).
6. Listunov D., Fluorophore-tagged pharmacophores for antitumor cytotoxicity: Modified chiral lipidic dialkynylcarbinols for cell imaging / D. Listunov, S. Mazeres, Yu. Volovenko, E. Joly, Y. Genisson, V. Maraval, R. Chauvin // Bioorg.Med.Chem.Lett. – 2015. - Vol. 25. – P. 4652-4656. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті*).
7. Genisson Y., El Arfaoui D., Listunov D., Ben-Tama A., El Hadrami E.M., Chauvin R., Identification of chiral alkenyl- and alkynylcarbinols as pharmacophores for potent cytotoxicity. / Materials of reports and performances of VII<sup>th</sup> Scientific International Conference in Chemistry “Kyiv-Toulouse” [“Kyiv-Toulouse”], (Kyiv (Ukraine), 2-7 June 2013) Taras Shevchenko National university of Kyiv – Kyiv, 2013. – P. 129.

- (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук*).
8. Listunov D., Maraval V., Chauvin R., Genisson Y., Systematic structural variations around the DAC (dialkynylcarbinol) pharmacophore for cytotoxicity. / Materials of reports and performances of Journée Très Grand Sud-Ouest de la Société Chimique de France, (Toulouse (France), 27-28 Novembre 2014), Université Paul Sabatier – Toulouse, 2014. – P. 20 (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді*).
  9. Listunov D., Gaspard H., Maraval V., Chauvin R., Genisson Y., Systematic structural variations around the DAC (dialkynylcarbinol) and AAC (alkenylalkynyl) pharmacophores for cytotoxicity. / Збірка тез доповідей шістнадцятої всеукраїнської конференції студентів та аспірантів [“Сучасні проблеми хімії”], (Київ (Україна), 20-22 травня 2015 р.) Київ. нац. ун-т імені Т. Шевченка – К.: Київський університет, 2015. – С. 53. (*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді*).
  10. Listunov D., Fabing I., Saffon-Merceron N., Gaspard H., Volovenko Yu., Maraval V., Chauvin R., Genisson Y., Asymmetric synthesis and biological evaluation of cytotoxic  $C_2$ -symmetrical lipids with two terminal chiral alkynylcarbinol pharmacophores. / Materials of reports and performances of VIII<sup>th</sup> Scientific International Conference in Chemistry “Toulouse - Kyiv” [“Toulouse - Kyiv”], (Toulouse (France), 1-4 June 2015), Université Paul Sabatier – Toulouse, 2015. – P. 57.

(*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді).

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 176 сторінках і складається зі вступу, семи розділів, висновків, переліку використаних джерел (130 найменування) та додатку; містить 44 рисунки. *Перший розділ* є оглядом літератури, що присвячений синтезу, та біологічним властивостям природних алкінілкарбінолів. У *другому розділі* описано раціональний систематичний аналіз взаємозв'язку «структура-активність» в хіральных алкінілкарбінольних фармакофорних фрагментах. *Третій розділ* присвячено синтезу  $C_2$ -симетричних ацетиленових ліпідів з двома термінальними хіральними алкінілкарбінольними фармакофорами. У *четвертому розділі* описано синтез алленіл- та бута-1,3-діїніл алкенілкарбінолів. *Пятий розділ* містить інформацію про синтез флуоресцентних міток. *Шостий розділ* присвячено визначенню рівня цитотоксичності синтезованих сполук. *Сьомий розділ* є експериментальною частиною, де наведено методики синтезу нових сполук, а також їх фізико-хімічні та спектральні характеристики.

# РОЗДІЛ 1

## СИНТЕЗ ХІРАЛЬНИХ АЛКІНІЛКАРБІНОЛІВ

### (літературний огляд)



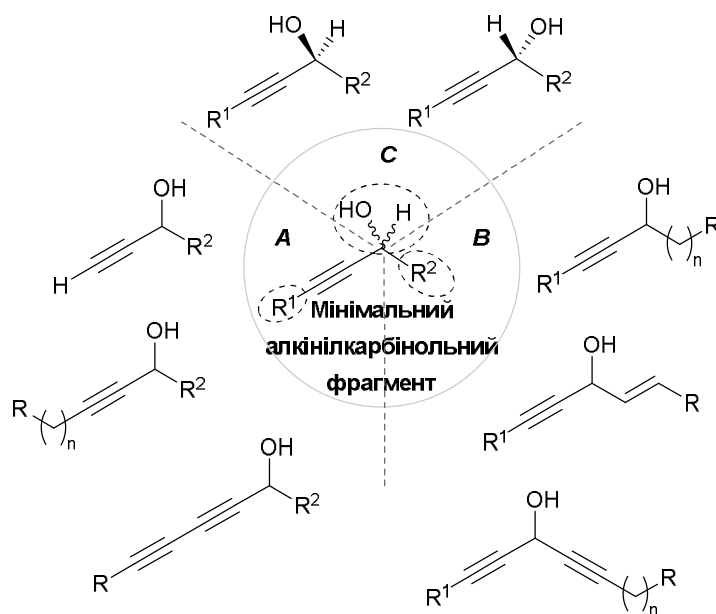


Рис. 1.2. Три структурні сектори A, B і C, що знайдені у алкінілкарбінольному фрагменті природних сполук

Сектор *A* включає алкінільний радикал заміщений у позиції R<sub>1</sub>, сектор *B* алкільний, алкенільний, алільний або пропаргільний замісник біля асиметричного карбону, а сектор *C* – атом Н біля асиметричного атому карбону, що визначає конфігурацію фрагменту. В секторі *A* R<sub>1</sub> може бути як атомом Гідрогену, так і іншим замісником (алкільний, як в молекулі петрокортину (1.4) (Рис. 1.1) або спряжений потрійний зв'язок, як в молекулі стронжілодіолу А (1.3), Рис. 1.1). У секторі *B* R<sub>2</sub> – це алкільний (лембехін А (1.1), Рис. 1.1), алільний (петрокортин (1.4) і петрозінол (1.2), Рис. 1.1) та пропаргільний замісник (петрокортин (1.4), Рис. 1.1 або деякі інші сполуки, а саме, озірініни А–F [7,8], халіклонін [9] і фульвін [10]). Замісник у секторі *C* є найчастіше атомом Гідрогену і визначає як конфігурацію фрагменту, так і рівень біологічної активності сполуки.

Базуючись на структурному аналізі відповідних ацетиленових похідних нами було розглянуто існуючі методи синтезу кожного класу сполук і проаналізовано основні синтетичні стратегії.

## 1.1. Синтез хіральних алкінілкарбінолів

Серед двох основних підходів до асиметричного синтезу вторинних алкінілкарбінолів, асиметричне відновлення відповідних іонів (шлях А, Схема 1.1) є найбільш дослідженим методом їх отримання, проте включає в себе додаткову стадію отримання іону. В той же час інший підхід, що базується на асиметричному нуклеофільному приєднанні до карбонільної групи і дає можливість здійснити створення С-С зв'язку двома альтернативними шляхами (шлях В, Схема 1.1), до теперішнього часу був ускладнений відсутністю загальних синтетичних методів:

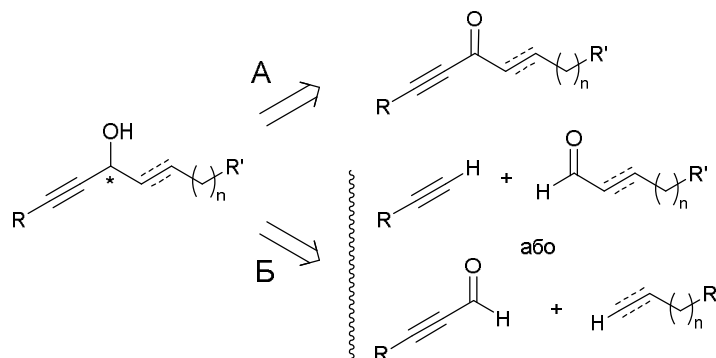


Схема 1.1. Два головних ретросинтетичних аналізи хіральних вторинних алкінілкарбінолів

Даний розділ ілюструє використання двох шляхів (А і Б, Схема 1.1) у синтезі різноманітних природніх алкінілкарбінолів, починаючи від алкіл- і алкенілалкінілкарбінолів (ААК), закінчуючи діалкінілкарбінолами (ДАК).

### 1.1.1. $\alpha$ -Алкілалкінілкарбіноли

Найпростішими алкінілкарбінолами є  $\alpha$ -алкільовані пропаргільні спирти (Рис. 3):

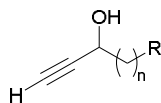


Рис. 1.3. Фрагмент  $\alpha$ -алкільованого вторинного етинілкарбінолу

Даний фрагмент було знайдено у ряді сполук виділених з індонезійської морської губки *Haliclona* sp. У 2000 році було описано Лембехін А і показано, що він викликає нейритогенезис в PC12 і Neuro2A клітинах мишей [11]. Лембехіни В і С, виділені у 2002 [12], також проявляють нейритогенну активність. Насичений алкінілкарбінольний фрагмент також було знайдено у дідеоксіпетрозинолі Д [13].

Синтетичний підхід, що базується на асиметричному відновленні відповідного іону (шлях А, Схема 1.1) був використаний Муракамі для синтезу лембехіну А (**1.1**) (Схема 1.2) [14]. При ретросинтетичному аналізі можна виділити два основних сегменти S1 (**1.5**) і S2 (**1.6**), один із них включає в себе фрагмент пропаргілового спирту:

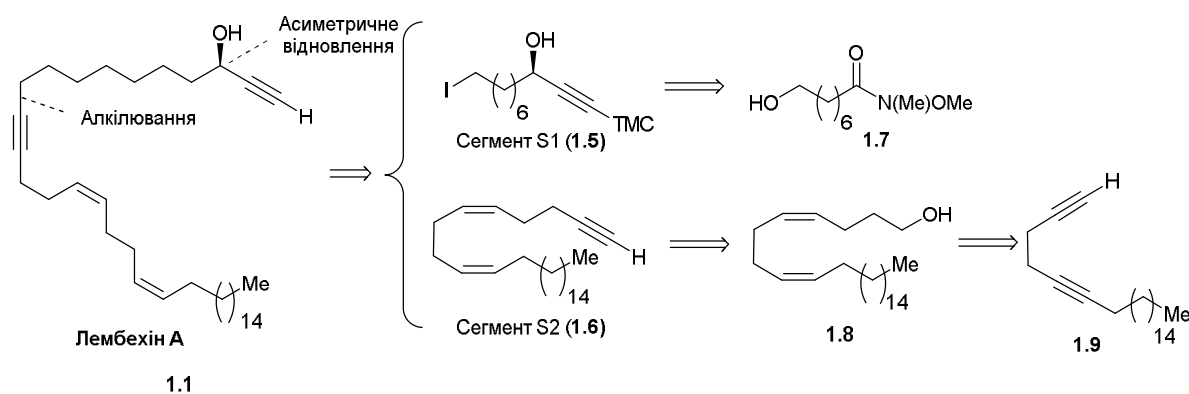


Схема 1.2. Ретросинтетична схема синтезу лембехіну А за Муракамі

Синтез хірального сегменту S1 (**1.5**) наведено на Схемі 1.3. Вихідний іон **1.10** було отримано з аміді Вайнреб **1.7** (синтезований у дві стадії з циклооктанону (**1.11**)) і ТМС-ацетиленіду літію, з наступним нуклеофільним заміщенням проміжного тозилату. (*R*) - Спирт синтезовано асиметричним відновленням іону **1.10** з використанням Альпін-борану (реагент запропонований Брауном [15, 16]) із виходом 82% і ee = 94%. Комерційна доступність обох енантіомерів пінену робить Альпін-борани винятково корисними реагентами для асиметричного відновлення. Енантіоселективність цієї реакції була пояснена Мідлендом виходячи з

моделі перехідного стану (Схема 1.3, [16]). Запропонована модель показує, що перехідний стан у якому більша група, яка зазвичай не є ацетиленовим замісником, знаходиться у екваторіальній позиції, є більш вигідним і приводить до відповідної конфігурації асиметричного центру:

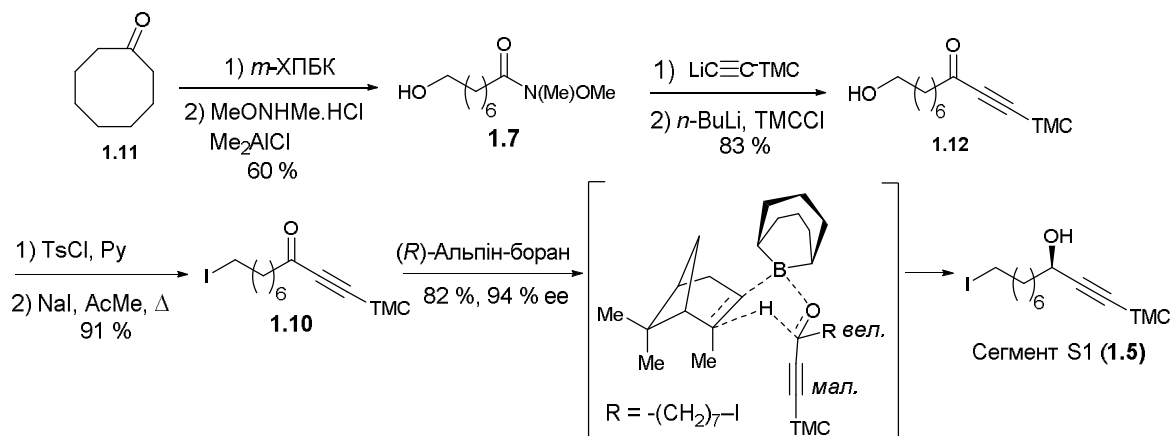


Схема 1.3. Синтез сегменту S1 лембехіну А за Мураками

Сегмент S2 (**1.6**) лембехіну А (Схема 1.2) синтезовано починаючи з 4-пентил-1-олу і 1-йодогексану (**1.13**). Гомологізація з використанням реактиву Охіри-Бестмана (диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонату) дає змогу отримати 1,5-діін **1.9** в одну стадію, виходячи з відповідного альдегіду. Сполуку **1.9** було перетворено у 1,5-дієновий спирт **1.8**, за допомогою послідовного алкілювання, гідрування та зняття силільного захисту, після чого спирт **1.8** було окиснено до відповідного альдегіду, який за допомогою реакції Охіри-Бестмана перетворено в алкін **1.6** (сегмент S2) (Схема 1.4):

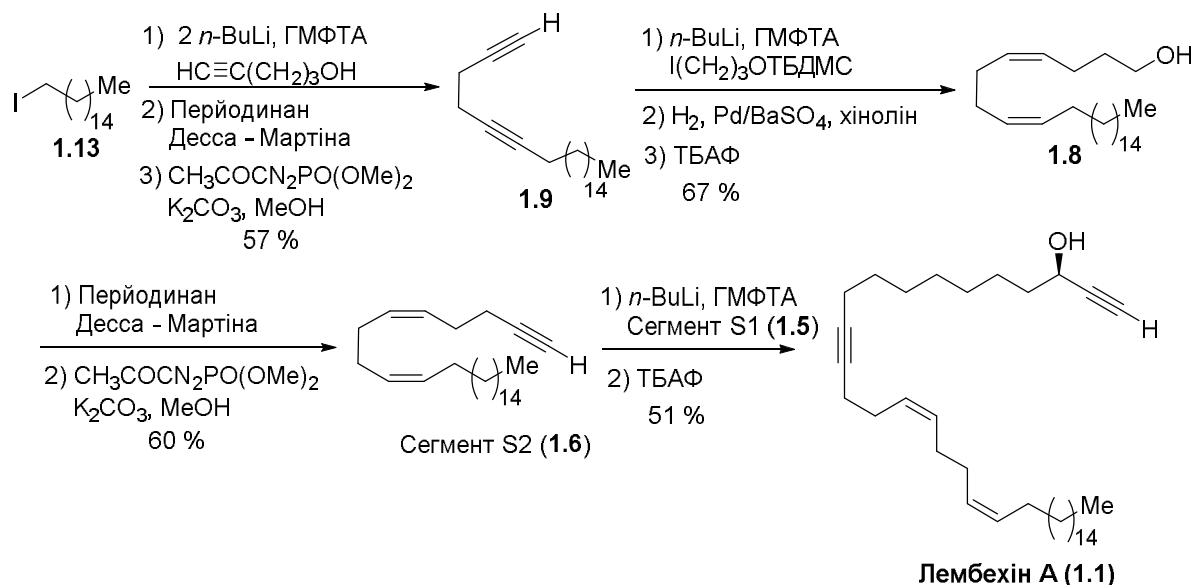


Схема 1.4. Синтез лембехіну А (1) за Муракамі

Фінальна стадія синтезу включає в себе алкілювання сегментом S1 (1.5) карбаніону, отриманого з сегменту S2 (1.6), з наступним зняттям ТМС-захисту.

Структурно спрощені аналоги природних лембехінів А–С, включаючи цитотоксичний LB-18 (1.14) [17], було синтезовано із використанням альтернативного методу за допомогою асиметричного відновлення 1.16 (Схема 1.5) [12]. Як було запропоновано Паркером для Корі-Бакші-Шибата (КБШ) відновлення прохірального іону [18], (*R*) - конфігурація алкінілкарбінольного центру, отриманого з використанням оксаборолідинової похідної (*R*)-проліну, може бути пояснена з використанням загальної моделі перехідного стану Корі [19]:

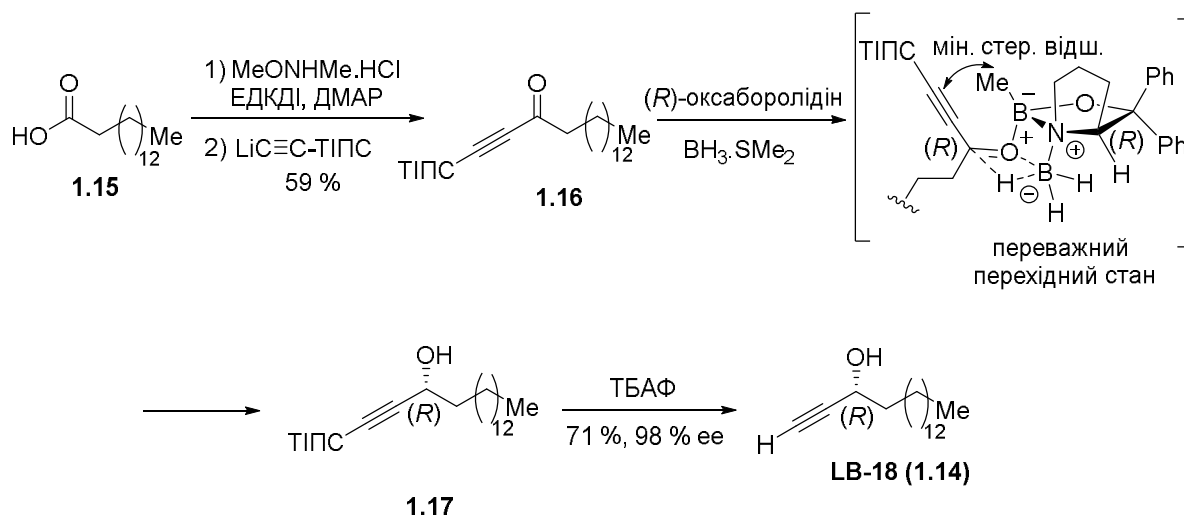


Схема 1.5. Використання асиметричного відновлення КБШ у синтезі LB-18 (1.14)

Асиметричне відновлення іонів було також описане Нойорі [20-22]. Відновлення іонів **1.18** ізопропанолом, як донором Гідрогену, у присутності 1 мол. % хірального комплексу Ru(II) (**1.20**) дозволяє отримати відповідні спирти **1.19** з високим виходом і високою енантіомерною чистотою (Схема 1.6):

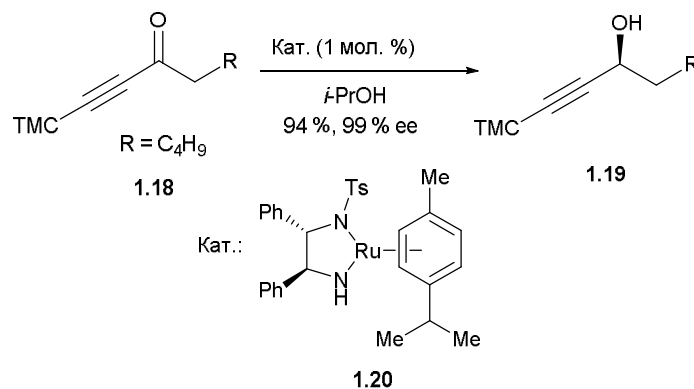


Схема 1.6. Асиметричне відновлення іонів за Нойорі

### 1.1.2. $\alpha$ -Алкіл 1,3-діїнілкарбіноли

Даний фрагмент було знайдено у високофункціональному C5 1,3-діїніл фрагменті природних поліінів виділених з рослинних джерел (мінкартінова кислота [23], панаксітриол [24], лобейтіол [25]), крім того його також знайдено в трьох речовинах (стронжілодіолах) (Рис.1.1) виділених у 2000 році з окінавської морської губки роду *Strongylophora* (Рис. 1.4):

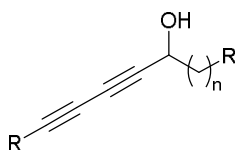


Рис. 1.4. 1,3-Діїнілкарбінольний фрагмент стронжілодіолів

Існує достатньо багато підходів до синтезу стронжілодіолу, всі вони базуються або на створенні нового асиметричного центру, або на реакції синтетичних блоків з уже існуючим центром:

1. **Реакція елімінування в активованих епоксидах.** У 1990 році Ядав запропонував загальний метод для синтезу енантіозбагачених хіральних пропаргілових спиртів **1.22**, в основі якого – реакція подвійного елімінування з 2,3-епоксигідринів **1.21** під дією сильної основи (Схема 1.7) [26]. Дана стереоспецифічна трансформація достатньо гнучка і дозволяє отримати широкий ряд пропаргілових спиртів. Варіація цього методу, що базується на 4-(хлорометил)-1,3-діоксолані, була запропонована дещо пізніше. Вихідні 1,3-діоксолани можуть бути отримані використовуючи реакцію асиметричного дигідроксилування за Шарплесом [27]:

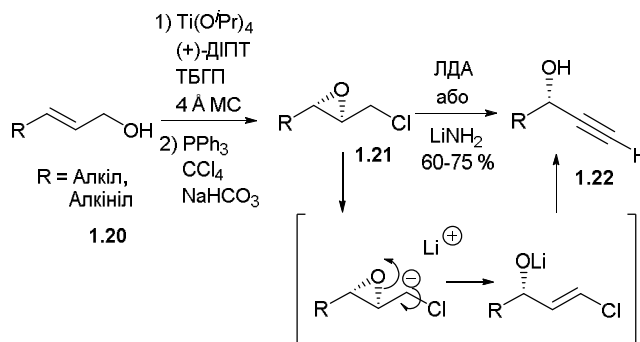


Схема 1.7. Метод синтезу алкінілкарбінолів за Ядавом

Даний метод було використано Ядавом у 2002 в асиметричному синтезі стронжілодіолу А [28]. Ретросинтез базується на поєднанні за Кадіо-Ходкевичем термінального алкінілкарбінолу **1.24**, синтезованого за допомогою методу подвійного елімінування (Схема 1.8), з пропаргіловим спиртом:

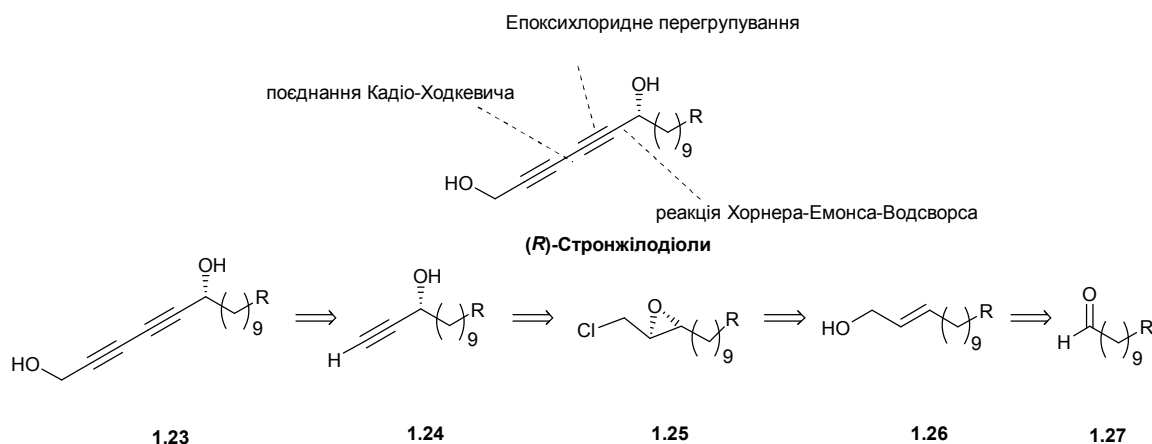


Схема 1.8. Ретросинтез стронжілодіолу за Ядавом

Алільний спирт **1.31** було отримано з 1,10-декандіолу (**1.28**) в шість стадій, серед яких стереоселективна реакція Віттіга для формування *Z*-зв'язку (**1.30**) (Схема 1.9). Епоксидування сполуки **1.31** в умовах реакції Шарплеса, з наступним заміщенням гідроксильної групи на хлор приводить до епоксихлориду **1.32**. Ключова стадія, подвійне елімінування, була проведена з використанням літій аміду у рідкому амоніаку.



Фінальною стадією синтезу є поєднання за Кадіо-Ходкевичем, що дає (*R*)-стронжілодіол А (**1.3**) з виходом 85%:

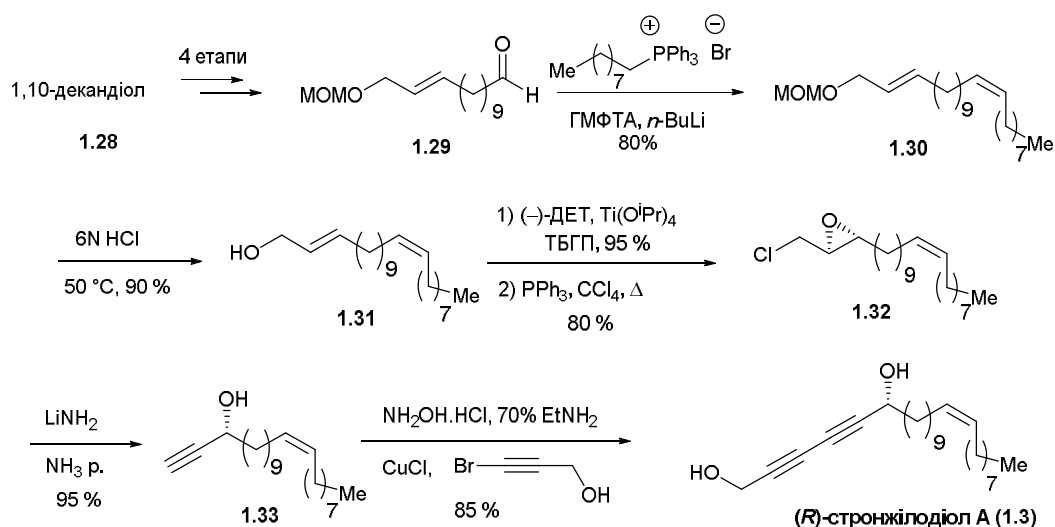


Схема 1.9. Енантіоселективний синтез (*R*)-стронжілодіолу (**1.3**) А за Ядавом.

2. *Асиметричне приєднання термінальних 1,3-діїнів до альдегідів.* Найпростішим, і мабуть найефективнішим, методом синтезу вторинних пропаргільних спиртів є безпосереднє приєднання алкінів до альдегідів у присутності цинкорганічних сполук. У 2000 році Каррейра описав метод синтезу алкінілкарбінолів з використанням *N*-метилефедрину (NME) як хірального ліганду для алкінілцинкових (II) центрів (Схема 1.10) [29-33]:

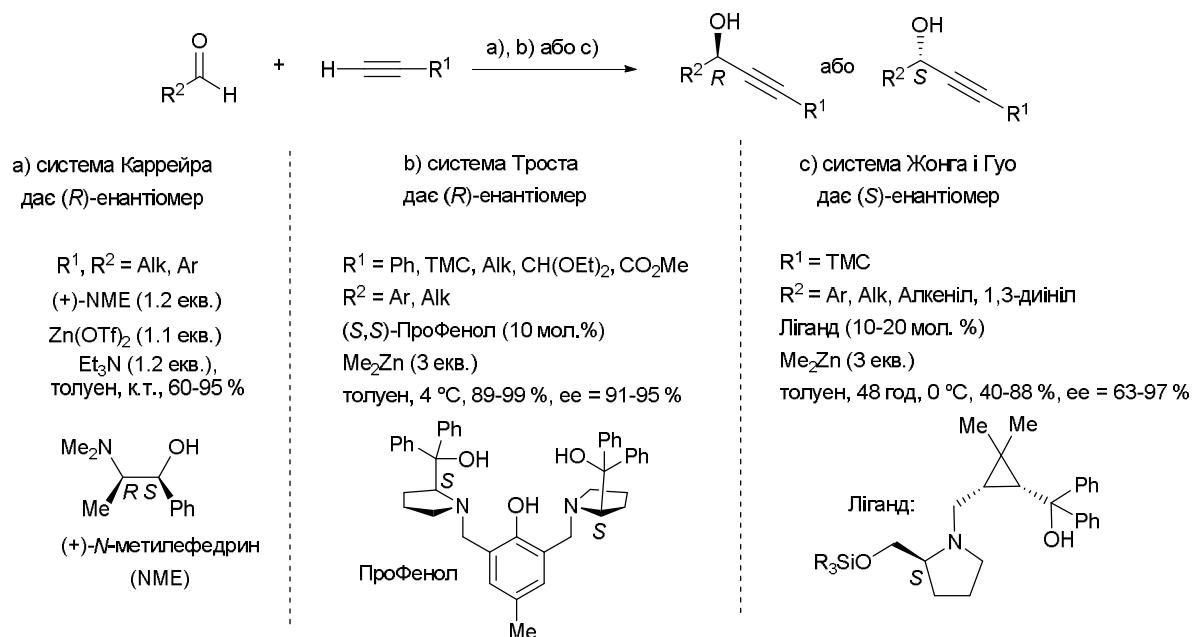


Схема 1.10. Методи асиметричного приєднання алкінів до альдегідів, що були використані при синтезі стронжілодіолу А

Протокол Каррейра є простим і зручним у практичному застосуванні та має декілька переваг:

- а) Zn-ацетиленід утворюється *in situ* із стабільного  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  та відповідного ацетилену;
- б) реакція не чутлива до наявності кисню;
- в) обидва стереоізомери NME ((N)-метилефедрин) комерційно доступні;
- г) стереоселективність може бути передбачена з використанням моделі Нойорі [34];
- д) у реакції можуть бути використані аліфатичні і ароматичні альдегіди.

У той же час повідомлено про невдалі спроби використання у реакції Каррейра деяких аліфатичних [35] і  $\alpha,\beta$ -ненасичених альдегідів (еналів і іналів). Про чотири приклади таких невдалих спроб у синтезі ацетиленових природних речовин було повідомлено Болдвіном для стронжілодіолів [35], Гунгом для ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу [36] і адосіацетилену Б [37]. Оскільки,

реакція не є узагальненою і часто не дає бажаного результату її використання у синтезі природних сполук було обмежене.

За останні десять років було розроблено декілька підходів асиметричного приєднання алкінілцинкових карбаніонів до карбонільної групи. Серед основних характеристик даних методів є:

1) *in situ* генерування цинк ацетиленіду з використанням цинкорганічних сполук (замість цинк трифлату у методиці Каррейра);

2) координацію цинку з хіральним лігандом (або координація альдегіду з кислотою Льюїса), що забезпечує стереоконтроль.

Три методики було нещодавно використано в асиметричному тотальному синтезі природних поліацетиленів, а саме:

- метод Пу, що базується на парі BINOL/Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> [38, 39];
- метод Троста включає ПроФенольний біядерний комплекс [40];
- метод Жонг і Гуо із циклопропановим 1,4-аміноспиртом у якості ліганду [41].

Система Пу була застосована Карраном для синтезу петрокортину А, інші три методики, включаючи метод Каррейра, було застосовано у синтезі стронжілодіолів (Схема 1.10).

Структура стронжілодіолів дозволяє використати загальний ретросинтетичний аналіз, що базується на асиметричному приєднанні термінального 1,3-діїну (**1.34**) до альдегіду (**1.35**). (Схема 1.11):

Асиметричне приєднання  
1,3-діїнів до альдегідів  
з використанням методів Каррейра,  
Троста, Жонга та Ванга

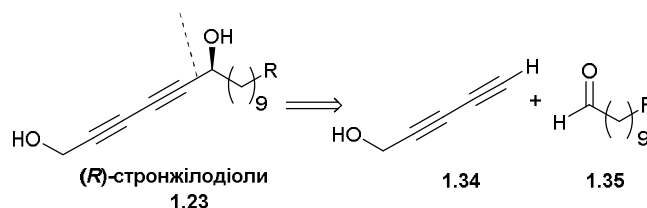


Схема 1.11. Ретросинтетична схема синтезу стрыжілодіолів

У 2003 році, група Каррейра використала свій протокол для синтезу стрыжілодіолів А і В [42]. *O*-Захищений 1,3-алкадіїновий нуклеофіл **1.38** було синтезовано у дві стадії виходячи з 1,3-дихлоробутину (**1.36**) через *in situ* гідроксиметилування відповідного ацетиленіду (Схема 1.12) [43]:

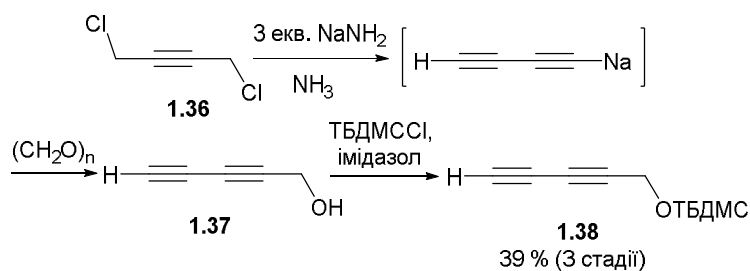


Схема 1.12. Синтез 1,3-діїнільного фрагменту стрыжілодіолу за Каррейра

Альдегіди **1.39** і **1.40** синтезовано виходячи з комерційно доступного 1,10-декандіолу (**1.28**), який було перетворено в алкін **1.41** у два етапи:

- 1) мононуклеофільне заміщення одної з гідрокси-груп на бром;
- 2) послідовне нуклеофільне заміщення бромоводню на ацетиленід аніон (Схема 1.13):

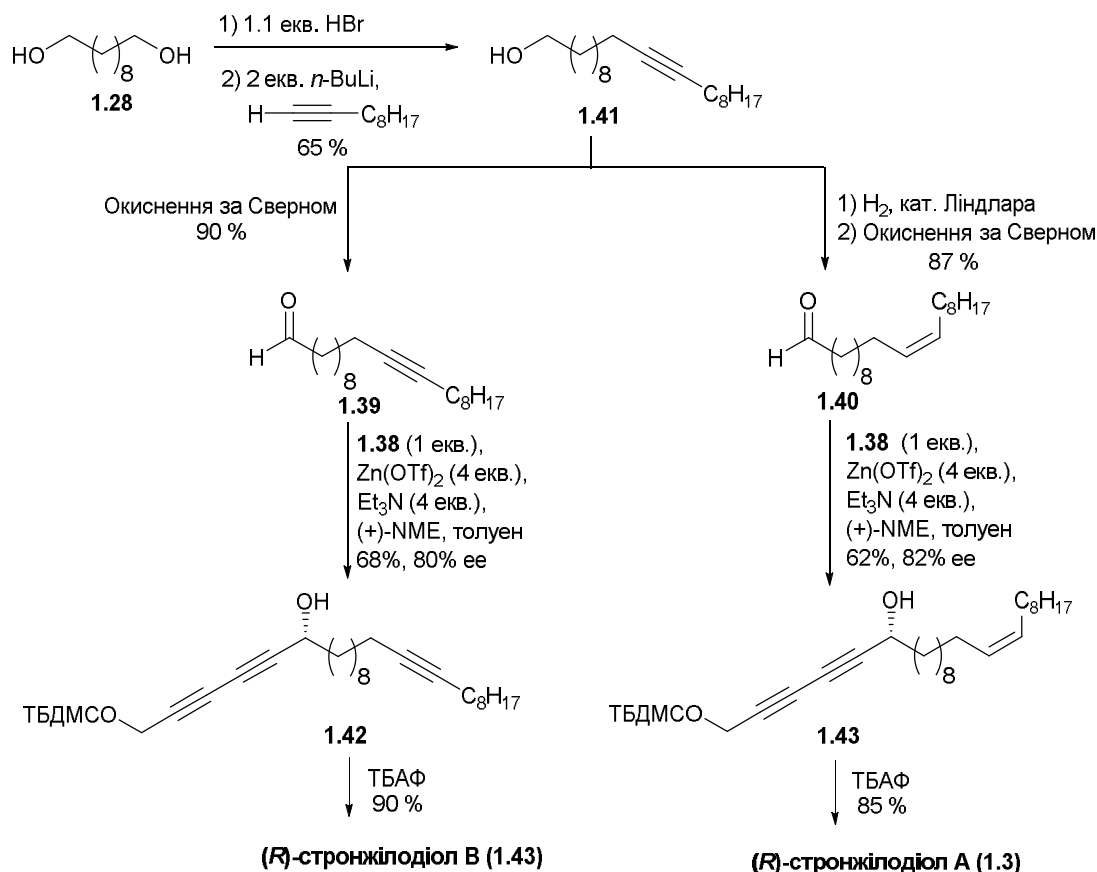


Схема 1.13. Синтез стронжілодіолів А і В за Каррейра

Синтез альдегіду **1.40** включає каталітичне відновлення відповідного алкіну, з утворенням *Z*-алкену, і окиснення спирту до альдегіду за Сверном. Після оптимізації протоколу Каррейра, було знайдено, що збільшення кількості цинк трифлату і триетиламіну у комбінації з повільним додаванням альдегіду дозволяє отримати **1.42** і **1.43**, з виходом 62-68 % і ee 80-82% відповідно.

Використання методу Каррейра в енантіоселективному приєднанні ді- і тринів до альдегідів було детально досліджено пізніше [44]. Болдвін повідомив про синтез *(R)*-стронжілодіолів А і В [45], та про невдалу спробу використання протоколу Каррейра як з класичним лігандом, *N*-метилефедрином [35], так і з лігандом отриманим з хлороамфеніколу Жіангом (**1.47**) [46] (Схема 1.14):

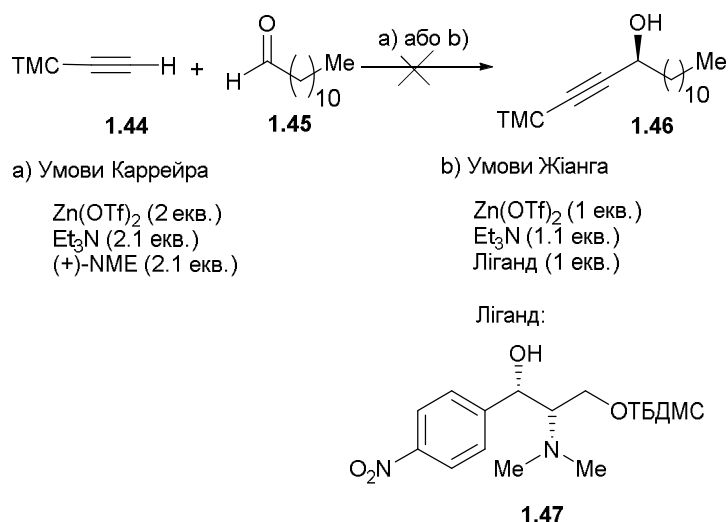


Схема 1.14. Невдалі спроби використання Болдвіном методів Жіанга і Каррейра у енантіоселективному приєднанні

Метод синтезу стронжілодіолів Болдвіна включає асиметричне відновлення інону за Нойорі (Схема 1.16) і поєднання за Кадіо-Ходкевичем (Схема 1.15) [35], і, таким чином, є методом паралельним синтезу за Ядавом для стронжілодіолів (Схеми 1.8 і 1.9) [28]:

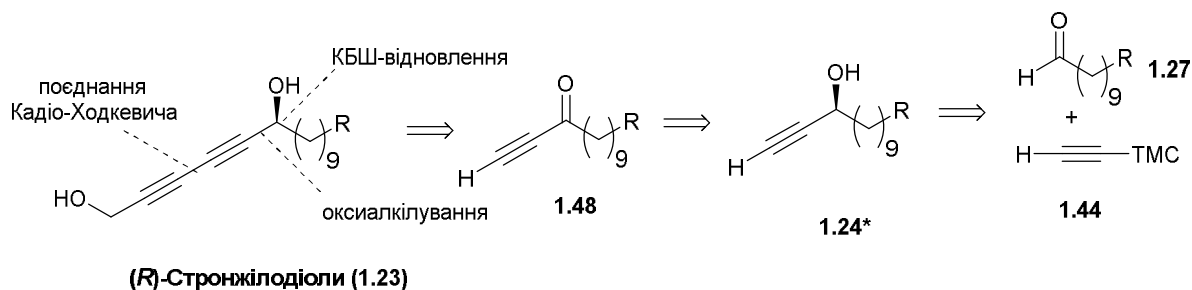


Схема 1.15. Ретросинтез стронжілодіолів за Болдвіном

Тотальний синтез стронжілодіолів А і В за Болдвіном зображено на схемі 1.16:

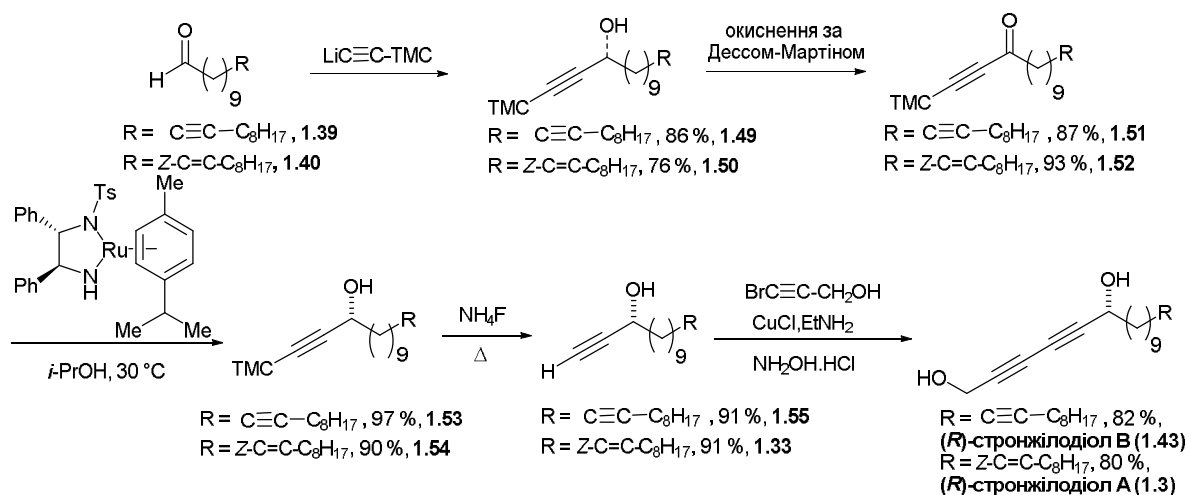


Схема 1.16. Тотальний синтез (*R*)-стронжілодіолів А і В за Болдвіном

Кетони **1.51** і **1.52** було синтезовано виходячи з альдегідів **1.39** і **1.40**, які в свою чергу, було отримано з спирту **1.41** (Схема 1.13), послідовним приєднанням ацетиленід аніону і окисненням пропаргілового спирту до кетону. Асиметричне відновлення за Нойорі дозволяє отримати пропаргілові спирти **1.53** та **1.54** з високим енантімерним надлишком і високим виходом. Двохстадійна послідовність, що включає зняття захисної групи і поєднання за Кадіо-Ходкевичем дає бажані стронжілодіоли **1.3** та **1.43** з високим виходом (70-72%).

У 2006 році Трост описав ефективний метод асиметричного приєднання термінальних алкінів до альдегідів з використанням біядерної каталітичної системи на базі ПроФенол (ProPhenol) (Схема 1.10) [40]. Метод включає використання 10 мол. % ліганду, і показав свою ефективність з такими ацетиленами як фенілацетилен, ТМС-ацетилен і метилпропіонат, у якості альдегідів можуть бути використані ароматичні і  $\alpha,\beta$ -ненасичені альдегіди. Для зменшення кількості диметилцинку на стадії генерування ацетиленіду протокол було модифіковано із використанням трифенілфосфіноксиду, як додаткового ліганду [47]. Дані зміни дозволили розширити коло використовуваних алкінів і ввести у реакцію аліфатичні альдегіди, що легко енолізуються. Авторами було запропоновано схему

каталітичного циклу енантіоселективного приєднання алкінів до альдегідів (Схема 1.17) [47]:

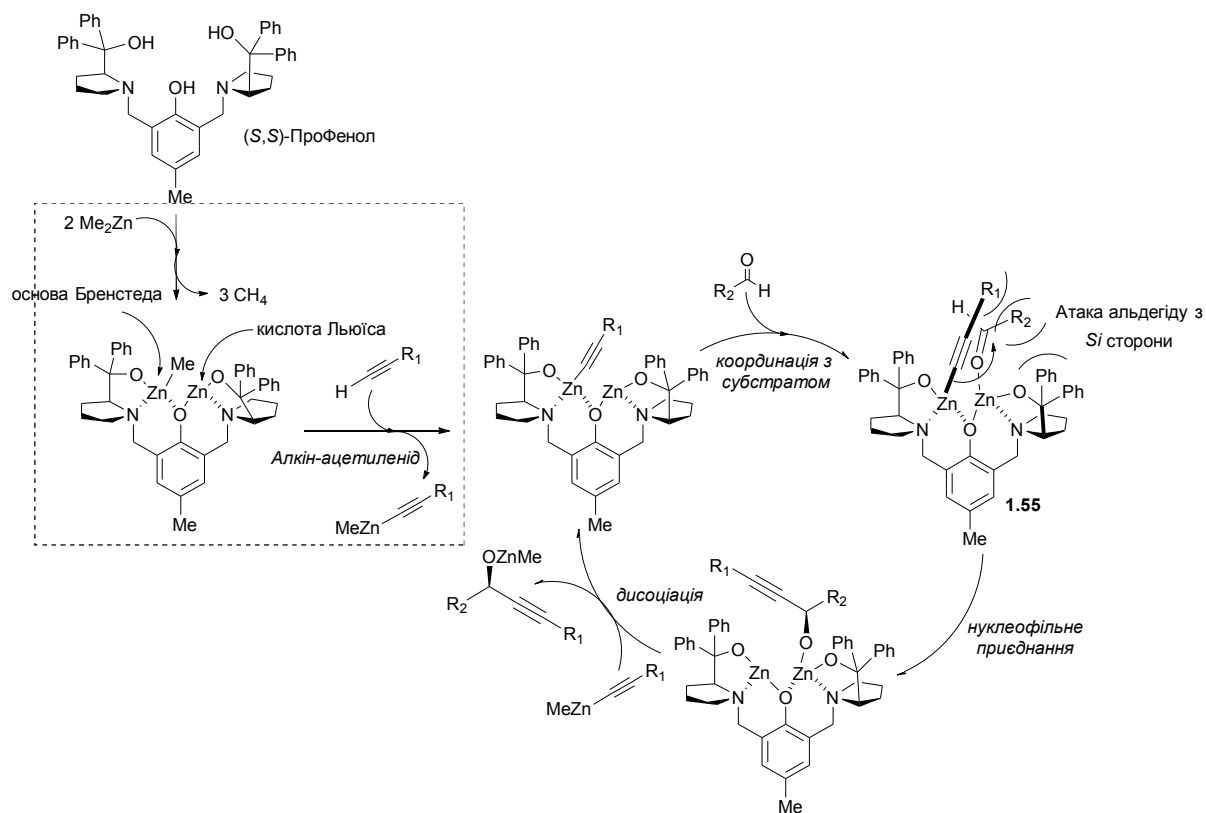


Схема 1.17. Каталітичний цикл енантіоселективного приєднання алкінів до альдегідів запропонований Тростом

Реакція ПроФенол ліганду з двома еквівалентами диметилцинку приводить до утворення біядерного комплексу, що являє собою кислоту Льюїса. Послідовне утворення ацетиленіду цинку, та координація альдегіду до найменш стеричнозатрудненої позиції дає інтермедіат **1.55** (Схема 1.17). Згідно з авторами, алкінілцинковий нуклеофіл приєднується з *Si* боку альдегіду, що пояснює стереохімію продукту. Переметалювання з іншою молекулою ацетиленіду вивільнює цинкалкоксид і регенерує каталізатор.

Трост застосував розроблену їм методологію у реакції приєднання альдегідів до термінальних  $\alpha$ -діїнів. Оптимізований варіант включає в себе використання трифенілфосфіноксиду (20 мол %) і ПроФенол (10 мол %).



Саме він був використаний у конвергентному синтезі стронжілодіолів А і В (Схема 1.18) [48]:

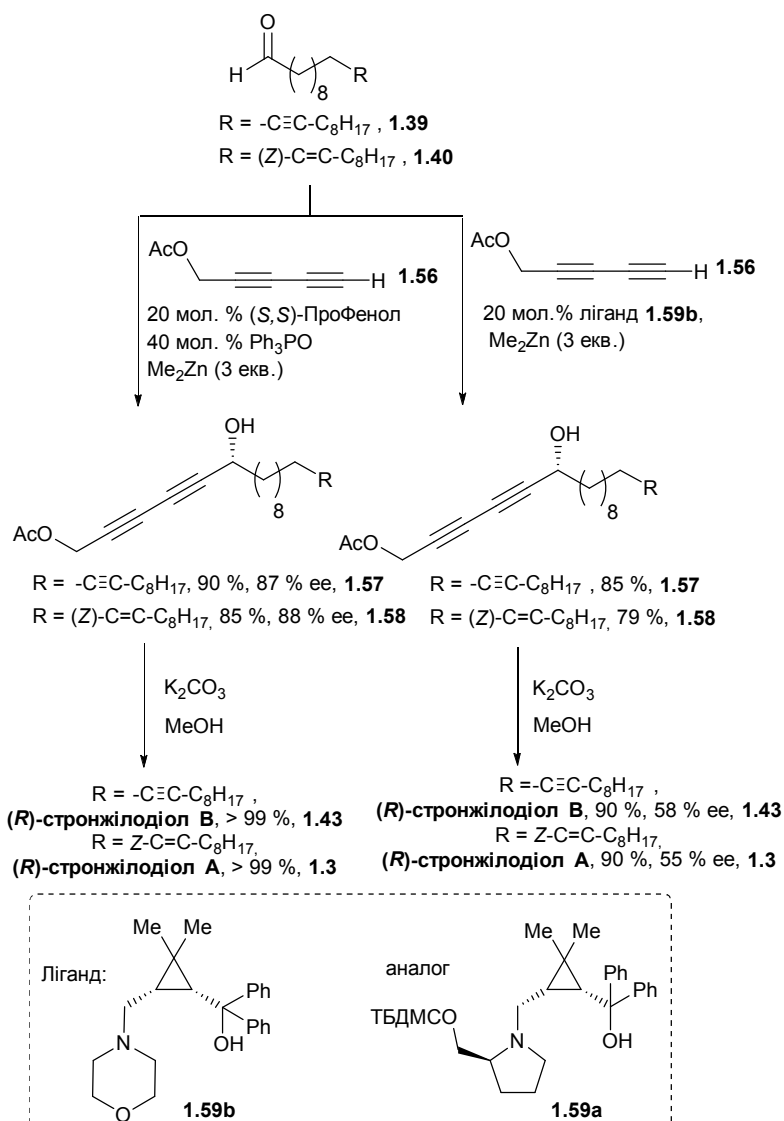


Схема 1.18. Варіанти синтезу стронжілодіолів А і В за Тростом (зліва) та Жонгом і Вангом (справа)

У 2011 році Жонг і Гуо описали 1,4-аміноспирт **1.59a** на основі *цис*-проліно-хризантемового скафолду (Схема 1.18), що показав свою ефективність у енантіоселективному каталізі диметилцинкопосередкованого приєднання триметилсилілацетилену до різноманітних альдегідів (схема 1.10) [41]. Методику було використано у синтезі (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (Схема 1.24), через рік Жонг і Ванг

дослідили схожі ліганди у реакції приєднання до термінальних  $\alpha$ -діїнів [49]. Використання 10 мол % 1,4-аміноспирту **1.59b**, що містить морфоліновий замісник у присутності надлишку диметилцинку приводить до продукту приєднання з високим виходом і енантімерним надлишком, коло субстратів включає в себе  $\alpha,\beta$ -ненасичені, ароматичні та розгалужені аліфатичні альдегіди. Гнучкість методу була підтверджена асиметричним синтезом стронжілодіолів А і В з використанням пента-2,4-діїнілацетату (**1.56**) як нуклеофілу (Схема 1.18).

### 1.1.3. Алкенілалкінілкарбіноли

Алкенілалкінільний фрагмент (Рис. 1.5) є одним з найбільш розповсюджених фрагментів, що включають пропаргіловий спирт і зустрічаються у природі.

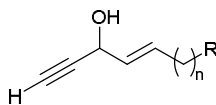


Рис. 1.5. C5 Алкенілалкінілкарбінольний (ААК) фрагмент широко розповсюджений у структурах природних поліацетиленів.

Даний сегмент є ключовим у більшості цитотоксичних вторинних метаболітів. Як і у випадку з стронжілодіолами, ці метаболіти було ізольовано у вигляді скалемічних сумішей різного складу (в залежності від зразку *Cribrochalina vasculum*) [50].

Два термінальні фрагменти пент-4-ен-1-ін-3-олу входять до складу  $C_2$ -симетричних адосіацетиленів, дюринів (**1.83**), фульвінолу, що було ізольовано з морської губки *Reniera fulva* [51], а також петрокортину (**1.4**). У природі фрагмент може знаходитися як в (*R*)-, так і в (*S*)-формі, наприклад, обидва (*S,S*)-(+)- і (*R,R*)-(-)-дюрини було незалежно виділено з *Cribrochalina dura* і *Petrosia* sp., відповідно [52,53]. Нещодавно два фрагменти пент-4-ен-1-ін-3-олу було ідентифіковано в міякозині А (майже

$C_2$ -симетричному біс-ААС метаболіті виділеному з *Petrosia* sp., що містить у своїй структурі «майже асиметричний» третинний карбон  $\text{MeC}^*\text{HR}_1\text{R}_2$ , де  $\text{R}_1$  є  $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CHCH}(\text{OH})(\text{C}\equiv\text{CH})$ , а  $\text{R}_2$  є  $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CHCH}(\text{OH})(\text{C}\equiv\text{CH})$  і в обох радикалах присутній фрагмент (*S*)-4-ен-1-ін-3-олу [54-56].

Центральний фрагмент у молекулі петрозинолу складається з фрагментів алкену з *цис*-конфігурацією та алкіну (тобто є здвоєним ААК) (Рис.1.6). Метод синтезу подібних структур досі не було запропоновано

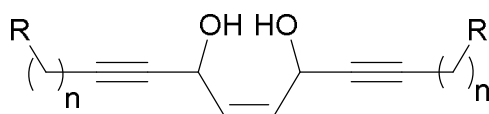


Рис.1.6. Центральний фрагмент молекули петрозинолу  
( $n = 6$ ,  $\text{R} = (E)\text{-CH}=\text{CH-CH}(\text{OH})\text{-C}\equiv\text{CH}$ )

### 1.1.3.1. Методи синтезу ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу та його похідних

Ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-оли (**1.60**, **1.61**, **1.62**) представляють невелику «сім'ю» природних ацетиленових похідних, що проявляють цитотоксичну активність (Рис. 1.7):

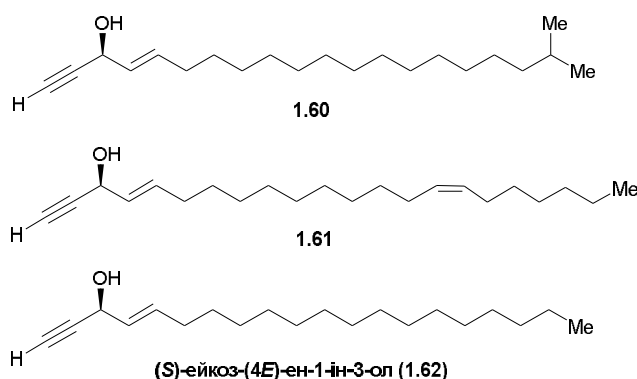


Рис. 1.7. Цитотоксичні ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-оли

Конфігурацію мажорного енантіомеру **1.62**, виділеного із губки *Cribrochalina vasculum* [57], було спочатку помилково визначено як *R*- [58], проте пізніше скореговано на *S*- [50].

**Ензиматичне кінетичне розділення рацемічних пропаргілових спиртів.** Використання різноманітних ліпаз (*Candida rugosa*, *Pseudomonas*, *Candida antarctica*) дозволяє отримувати енантіомерночисті ААК розділенням рацемічних сумішей. Селективне ацилювання одного з енантіомерів у присутності відповідного ензиму з наступним хроматографічним розділенням дозволяє отримати скалемат естеру. В залежності від типу субстрату необхідно від одного до трьох циклів кінетичного розділення.

Чаттопадхаї в 1998 році описав ензиматичний синтез (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) через енантіозбагачений C5 ДАК (діалкінілкарбінольний) ключовий «білдінг блок» (Схема 1.19) [59]:

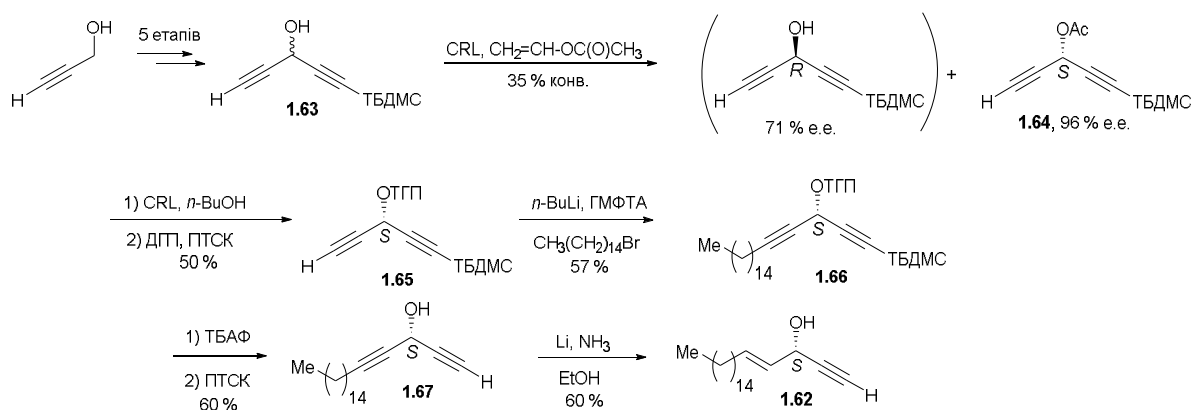


Схема 1.19. Хемоензиматичний синтез (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**23**) за Чаттопадхаї

Пропаргіловий спирт у п'ять стадій було перетворено в рацемічний ДАК **1.63** (Схема 1.19), який в свою чергу селективно ацильовано за допомогою ліпази *Candida Rugosa* (*CRL*) і вінілацетату. (*S*)-Ацетат **1.64** отримано з енантіомерним надлишком 96% [60]. Обробка **1.64** *n*-бутанолом у присутності того ж ензиму приводить до гідролізу естеру. Після

постановки тетрагідропіранільного захисту (ТГП-захисту) (**1.65**), С-алкілювання 1-бромопентадеканом (**1.66**) і зняття захисних груп було отримано діалкінілкарбінол **1.67** з виходом 34% за двома стадіями. Алкеніалкінілкарбінол **1.62** синтезовано регіо- і стереоселективним відновленням інтернального потрійного зв'язку в ДАК **1.67** в умовах відновлення за Берчем (Схема 1.19). Роком пізніше Наошіма повідомив про синтез структурно близького аналогу **1.62**, (*S*)-(+)-докоза-(4*E*,15*Z*)-дієн-1-ін-3-олу (**1.61**), що дозволило повністю підтвердити конфігурацію 3*S*/15*Z* природної сполуки **1.61** (Схема 1.20) [61]:

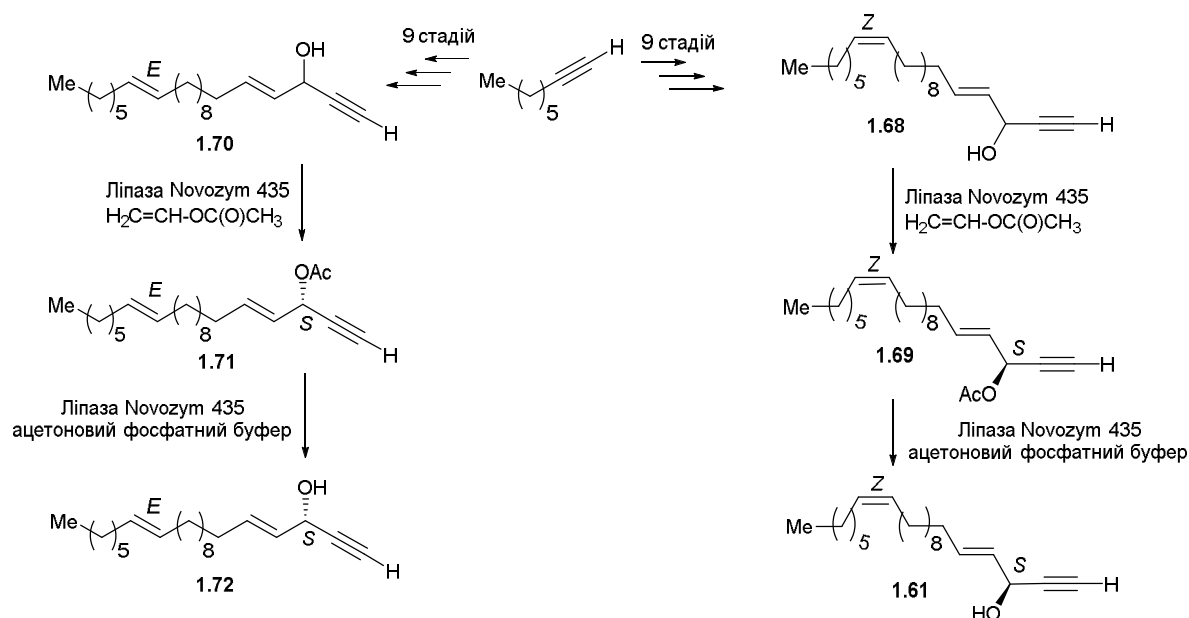


Схема 1.20. Хемоензиматичний синтез (*S*)-(+)-докоза-(4*E*,15*Z*)-дієн-1-ін-3-олу (**1.61**) та його ізомеру (*E,E*).

Синтез (*S*)-ейкоз-(4*E*)-єн-1-ін-3-олу (**1.62**) було також виконано Гунгом за допомогою більш короткої стратегії (Схема 1.21) [36]:

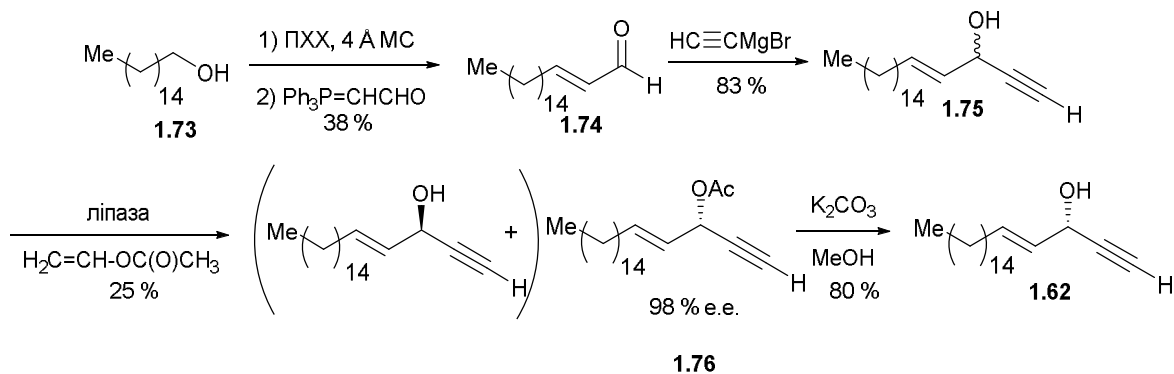


Схема 1.21. Хемоензиматичний синтез (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) за Гунгом

Через неможливість використати реакцію Каррейра для синтезу **1.62**, Гунг застосував кінетичне розділення рацемічної суміші **1.62** за допомогою ліпази Аmano АК, отриманий (*S*)-ацетат **1.76** мав енантіомерний надлишок (еє) 98% при конверсії 25%. Послідовний гідроліз ацетату **1.76** дає правообертаючий природний ізомер **1.62**. Пізніше, аналогічний, ліпазний метод було використано Морі для синтезу ізомерів міякозину А, що дозволило встановити абсолютну конфігурацію природного мажорного ізомеру [54-56].

**Неензиматичні шляхи синтезу природніх алкенілалкінілкарбінолів.**  
**Енантіоселективне відновлення інонів.** У 1999 році Гарсія описав синтез (3*R*,4*E*)-19-метилікоз-4-ен-1-ін-3-олу (**1.60**) з використання енантіоселективного відновлення інону **1.77** на ключовій стадії (Схема 1.22) [62]:

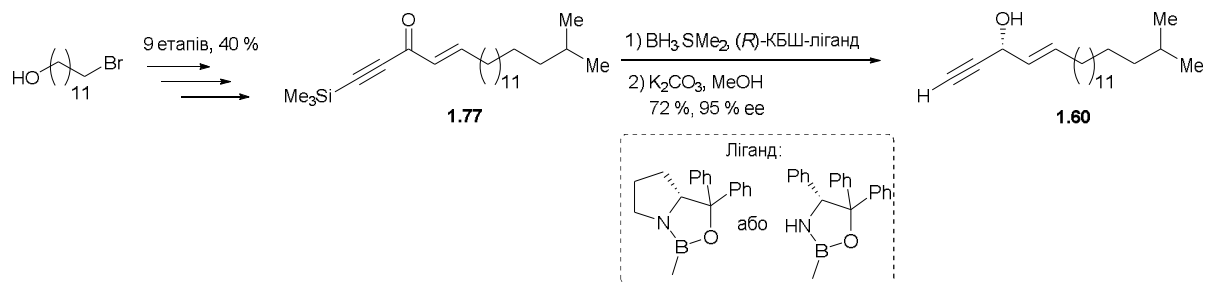


Схема 1.22. Синтез (3*R*,4*E*)-19-метилікоз-4-ен-1-ін-3-олу (**1.60**)

енантіоселективним відновленням інону за Гарсія.

Відновлення за Корі-Бакші-Шибатою (КБШ) з 1 екв. (*R*)-оксаборолідину дозволяє отримати (*R*)-спирт **1.60** з виходом 72% і енантімерним надлишком 95%. Використання Алпін-борану дає аналогічний результат.

**Реакції подвійного елімінування.** В 1999 році, використовуючи методологію подвійного елімінування Ядава [26], Каї повідомив про синтез обох енантімерів (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**), що допомогло підтвердити абсолютну конфігурацію природного енантімеру. Кожен з енантімерів було отримано з ключового  $\beta$ -алкоксихлориду **1.79** та **1.81**, відповідно (Схема 1.23) [63]:

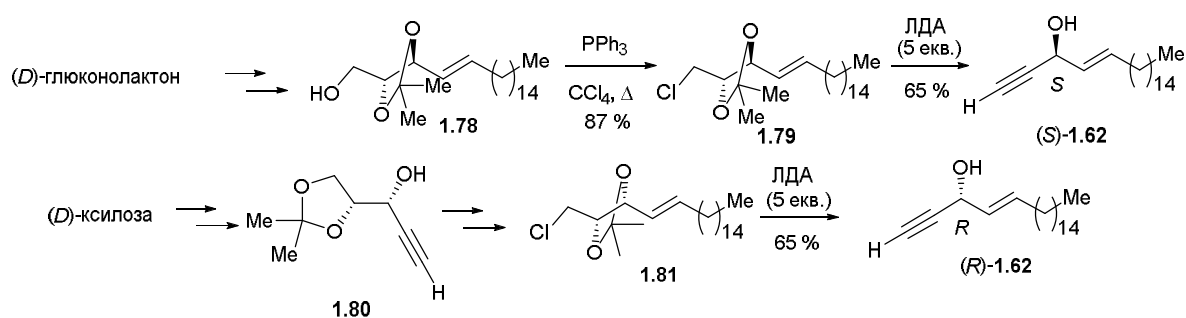


Схема 1.23. Синтез (*S*)- і (*R*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) за Каї, з

використанням подвійного елімінування Ядава

Пізніше Бітман використав схожий принцип у синтезі *Z*-ізомеру з  $\beta$ -алкоксихлориду, отриманого з використанням асиметричного епоксидування за Шарплесом [27].

**Асиметричне приєднання термінальних алкінів до альдегідів.** Жонг і Гуо застосували розроблену ними методику асиметричного приєднання, з використанням проліно-циклопропанового ліганду (ліганд **1.59a**, схема 1.18), до синтезу (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) (Схема 1.24) [41]:

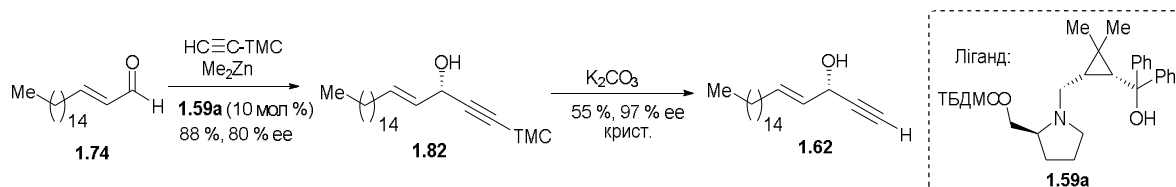


Схема 1.24. Синтез (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) безпосереднім приєднанням термінального алкіну до альдегіду за Жонгом і Гуо

Приєднання ТМС-ацетилену до (*E*)-октадек-2-еналю дозволяє отримати цільовий ААК **1.82** з виходом 88% і енантімерним надлишком 80%, а перекристалізація **1.62** дозволяє збільшити ee до 97%.

### 1.1.3.2. Методологічні підходи до синтезу дюринів

Дюрини (**1.83**) є найпростішими представниками субкласу поліацетиленових спиртів з  $C_2$ -симетричною будовою. Між ААК фрагментами зазвичай присутній C2-C8 ненасичений фрагмент, а фрагмент ААК має *S*-конфігурацію (Рис. 1.8):

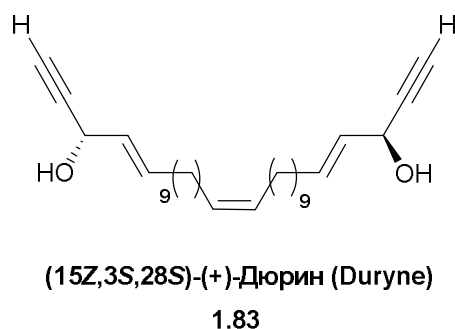


Рис 1.8. Структура (*S,S*)-дюрину (**1.83**)

C30-Лінійний скелет дюрину має подвійний зв'язок посередині ланцюгу з *Z*-конфігурацією, що підтверджено тотальним синтезом. (*S,S*)-



(+)- і (R,R)-(-)-Дюрини було незалежно виділено з губок *Cribrochalina dura* і *Petrosia* sp., відповідно [52,53]. Обидва ізомери показали цитотоксичну активність.

**Асиметричне  $\alpha$ -гідроксилювання альдегіду – реакція Охіри-Бестмана.** Ефективний метод синтезу (+)-дюрину було запропоновано Кумарасвами (Схема 1.25) [64]:

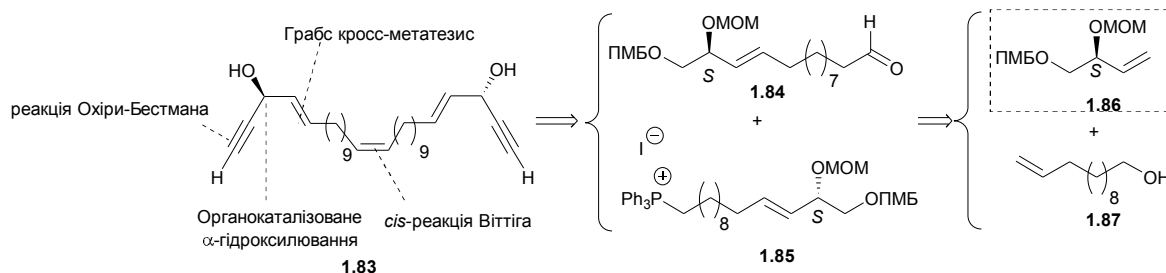


Схема 1.25. Ретросинтез (+)-дюрину за Кумарасвами

Асиметричний карбінольний центр у ключовій сполуці **1.86** отримується реакцією  $\alpha$ -гідроксилювання відповідного альдегіду (Схема 1.26):

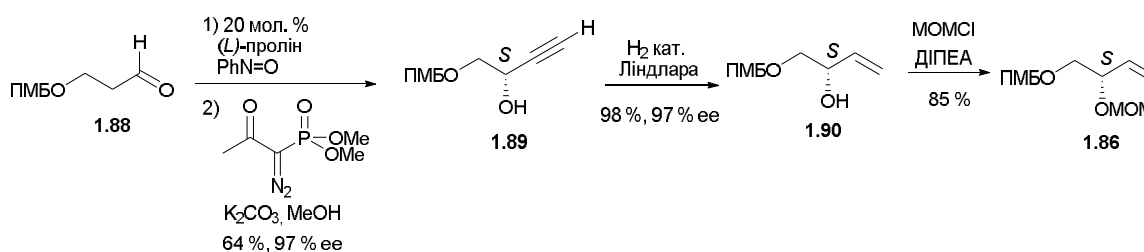


Схема 1.26. Синтез ключового хірального C4 прекурсору **1.86** за Кумарасвами

У ретросинтетичній схемі синтезу дюрину центральний подвійний зв'язок створюється за допомогою реакції Віттіга (Схема 1.25). Обидва блоки в даній реакції отримуються з доступного C14 прекурсору (інтермедіат **1.91** в Схемі 1.27), що містить (S)-ААК фрагмент і синтезується за реакцію кросс-метатезису між **1.86** і спиртом **1.87**:

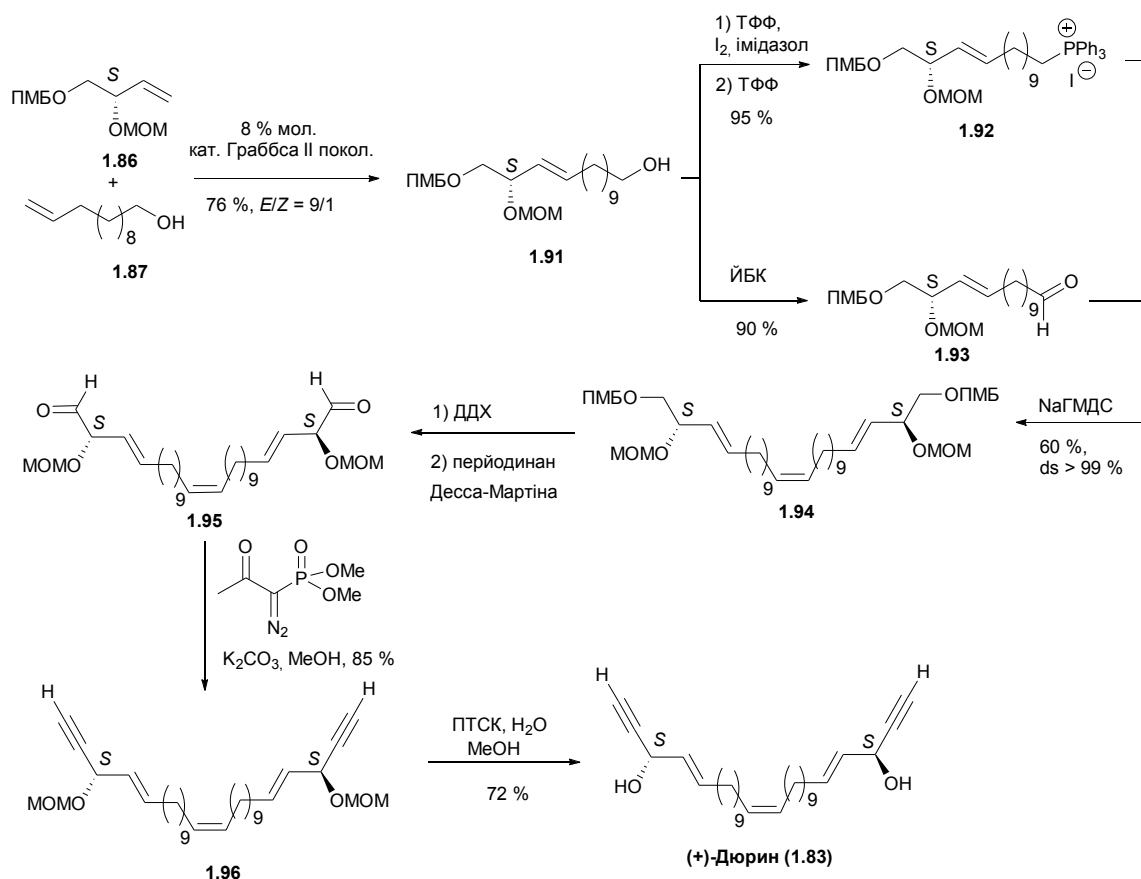


Схема 1.27. Синтез (+)-дюрину за Кумарасвами

Ключовий «білдинг блок» **(S)-1.86** було синтезовано з енантіомерним надлишком 97% за допомогою послідовності реакцій асиметричного пролінкаталізованого  $\alpha$ -аміноксилювання альдегіду **1.88**, реакції Охіри-Бестмана, гідрогенування та постановки метоксиметилацетального (MOM)-захисту (Схема 1.26). Кросс-метатезис сполук **1.86** і **1.87** дозволяє отримати C14 інтермедіат (**1.91**), який трансформують у два прекурсори для реакції Віттіга. Проміжний продукт **1.94** (Схема 1.27) послідовно дебензилують та окиснюють, що приводить до діальдегіду **1.95**, який за допомогою реакції Охіри-Бестмана перетворюють у цільовий (+)-дюрин (**1.83**).

**Ензиматичне розділення.** Метод отримання ААК-го фрагменту за допомогою ензиматичного кінетичного розділення було розвинено у роботах Чаттопадхаї і Гунга. Метод Чаттопадхаї для синтезу (S)-ейкоз-

(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) (Схема 1.19) було використано для синтезу *E*-аналогу дюрину (15*E,R,R*) **1.102** (Схема 1.28) [50]:

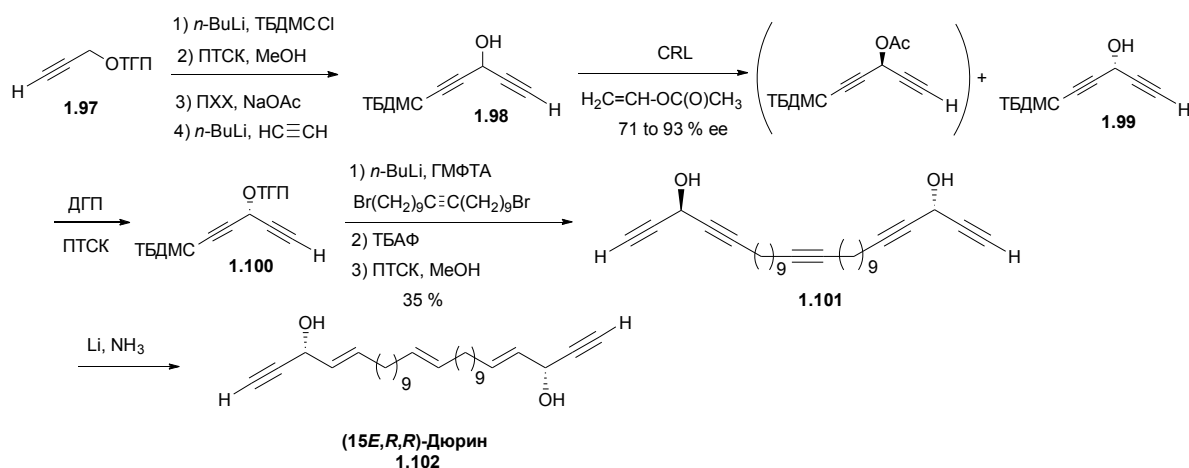


Схема 1.28. Синтез (15*E,R,R*)-дюрину за Чаттопадхаї

Обробка рацемічного ДАК (*rac*)-**1.98**, вінілацетатом у присутності відповідної ліпази дає (*R*)-**1.99** з енантімерним надлишком 71% і конверсією 35%. Послідовне деацилювання дозволяє отримати ДАК «білдінг блок» з 93% і 30% конверсією. Біс-алкілювання енантіозбагаченого С5 синтону **1.100** приводить до ключового інтермедіату **1.101**, який відновленням за Берчем перетворено в (15*E,R,R*)-дюрин **1.102**.

Нещодавно, Гунг запропонував кінетичне розділення суміші трьох стереоізомерів дюрину (Схема 1.29) [65]:

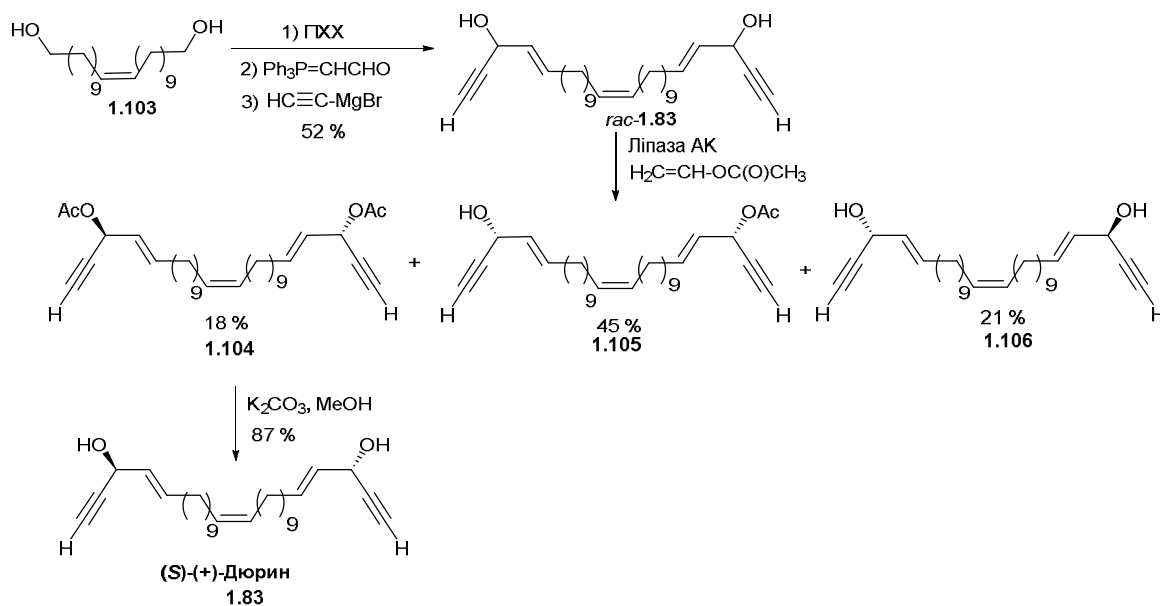


Схема 1.29. Кінетичне ензиматичне розділення суміші стереоізомерів дюрину за Гунгом.

Суміш стереоізомерів було отримано з C22 діолу (*Z*)-**1.103**. Обробка суміші вінілацетатом і ліпазою АК дозволяє отримати ацильований продукт з *S*-конфігурацією. Біс-ацильований (*S,S*)-ізомер **1.104** було виділено з виходом 18%, (*R,R*)-діол **1.106**, що не прореагував, було виділено з виходом 21%, в той час як моноацильований мезо (*R,S*)-ізомер **1.105** отримано з виходом 45%. Зняття ацетильного захисту приводить до (*S,S*)-(*Z*)-дюрину **1.83**. (*S,S*)-(*E*)-Ізомер отримано з використанням цього ж підходу. Порівняння оптичних властивостей обох ізомерів дозволило підтвердити *Z*-конфігурацію центрального подвійного зв'язку в природній сполуці.

### 1.1.3.3 Синтез дидеоксипетрозинолу А.

Даний «тетраацетиленовий» діол було виділено з морської губки *Petrosia* sp. і описано Шіном з назвою «петрозіацетилен А» [66], практично одночасно даний діол було ізолювано Жангом, який дав йому назву дидеоксипетрозинол А, яку і використано тут (Рис. 1.9) [13]:

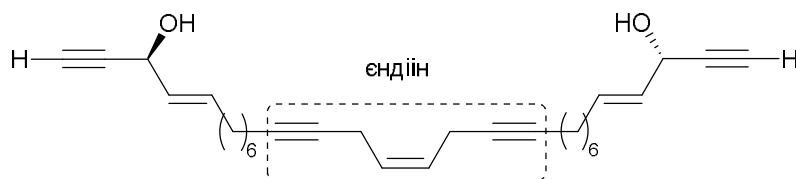


Рис. 1.9. Структура дидеоксипетрозинолу А

Дидеоксипетрозинол А показав найвищий рівень цитотоксичності серед ацетиленових спиртів, що було виділено з губки *Petrosia* sp. З структурної точки зору він представляє «сім'ю»  $C_2$ -симетричних  $C_{30}$  аналогів дюрину (Рис.1.8). Це структурно найближчий аналог петрозинолу (Рис. 1.1 і 1.6), ізольованого з морської губки “*Tetrosia* sp.” [67] (назву останньої було виправлено на “*Petrosia* sp.” [68]), в структурі якого метиленові групи, що відділяють потрійний зв'язок від подвійного замінені на гомохіральні асиметричні центри. Лише один тотальний асиметричний синтез дидеоксипетрозинолу А описано у літературі. Як і в синтезі дюрину (Схема 1.29), Гунг використав ензиматичне кінетичне розділення з використанням ліпази АК з *Pseudomonias* sp. (Схема 1.30) [69]:

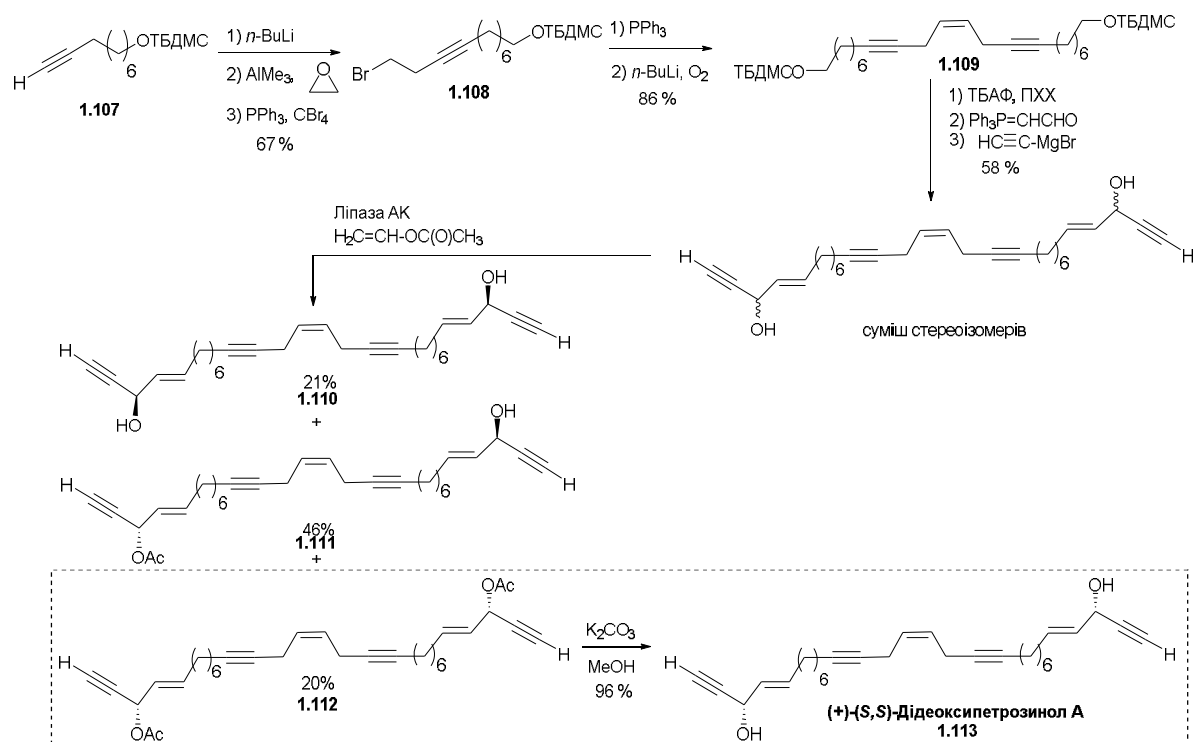
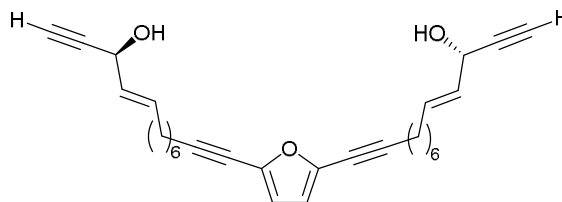


Схема 1.30. Кінетичне хемоензиматичне розділення суміші стереоізомерів дидеоксипетрозинулу А (**1.113**) за Гунгом

Ключовою стадією синтезу є незвичайне окислювальне поєднання гомопротаргілового фосфонієвого іліду (перетворення **1.108** в **1.109**).

### 1.1.3.4. Синтез адосіацетилену Б.

Адосіацетилен Б було ізольовано з окінавської морської губки *Adocia* sp. у 1996 році (Рис. 1.10) [70]:



Адосіацетилен Б  
1.114

Рис. 1.10. Структура адосіацетилену Б (або петрофурану)

Сполука має ту ж будову, що і виділений двома роками раніше петрофуран [71]. Фурановий цикл у структурі адосіацетилену Б відповідає центральному фрагменту петрозинолу. Ці дві структури хімічно зв'язані, в процесі виділення і характеристики була помічена окиснювальна циклізація петрозинолу в адосіацетилен в розчині  $\text{CDCl}_3$  [70]. На даний час описано три різних тотальних синтези адосіацетилену, серед яких два можна назвати дійсно асиметричними.

**Асиметричне відновлення інонів.** У 1999 році, Гарсія запропонував синтез адосіацетилену Б (петрофурану), що базується на асиметричному відновленні біс-інонового прекурсор **1.115** отриманому з 2,5-дибромофурану (**1.117**) (Схема 1.31) [72]:

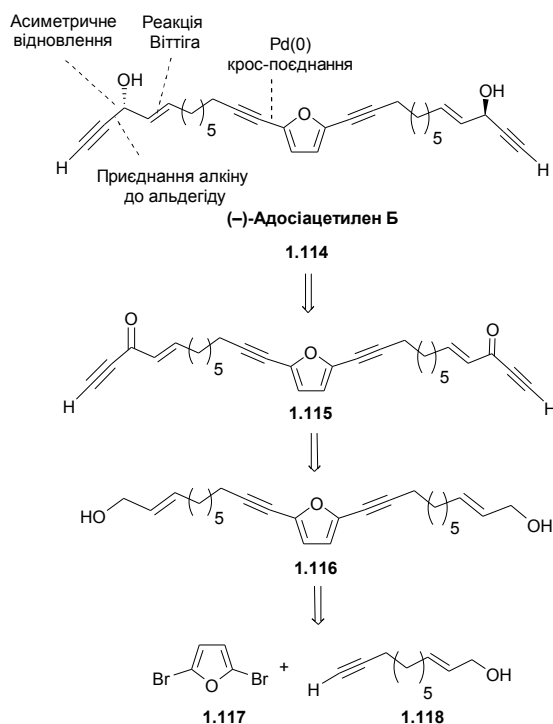


Схема 1.31. Ретросинтетична схема синтезу адосіацетилену Б за Гарсія

Вибір відновлення за КБШ пов'язаний з дослідженням реакції на модельному субстраті, яке показало, що комбінація фенілгліцинової похідної оксазаборолідину з диметилсульфідним комплексом борану є кращою в порівнянні з такими реагентами як Альпін-боран. С26 центральний скелет адосіацетилену **1.116** було синтезовано подвійним поєднанням за Соногаширою (Схема 1.32) термінального алкіну **1.118** і 2,5-дибромофурану **1.117**:



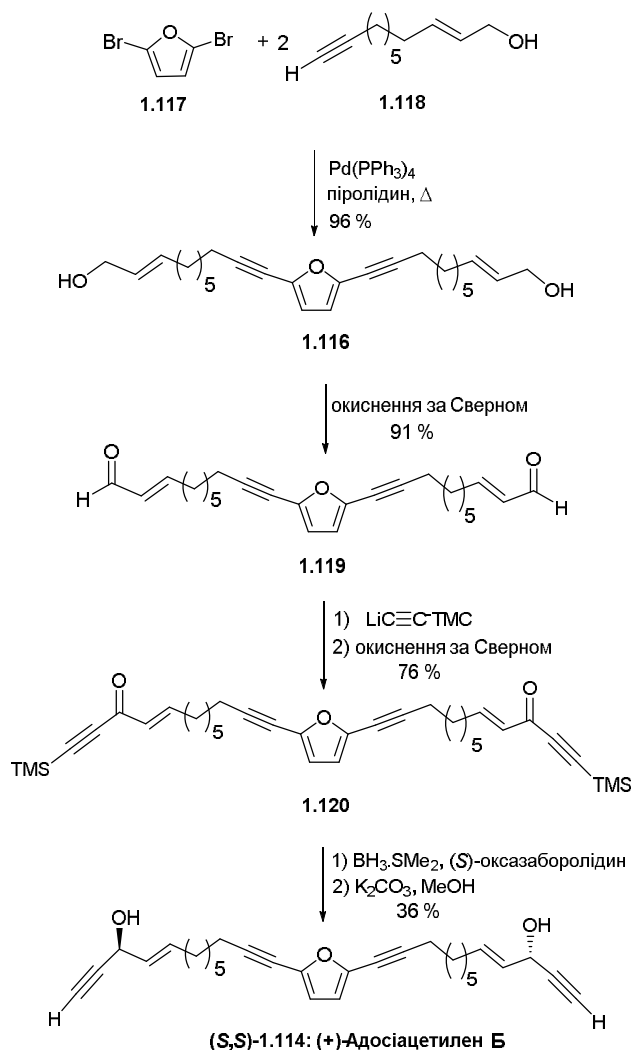


Схема 1.32. Синтез адосіацетилену Б за Гарсія.

Використання  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  як каталізатору і піролідину як розчиннику у відсутності солей Купруму дає продукт поєднання з виходом 96%. Наступне окиснення первинного алільного спирту **1.116** до відповідного альдегіду **1.119**, приєднання триметилсилілацетилену та окиснення дозволяє отримати інон **1.120**. Відновлення за КБШ і зняття силільного захисту приводить до (S,S)-**1.114**, (+)-адосіацетилену Б, з енантімерним надлишком 98%.

**Ензиматичне кінетичне розділення.** У 2001 році Гунг описав метод синтезу адосіацетилену Б за допомогою реакції кінетичного ензиматичного розділення [37]. Аналогічний підхід був використаний ним же для синтезу

дюрину (Схема 1.29) і дідеоксипетрозинолу (Схема 1.30). Слід сказати, що метод Каррейра виявився непридатним для асиметричного синтезу адосіацетилену Б.

Субстрат для кінетичного розділення, суміш (*dl*)-**1.114** та *мезо*-**1.114**, було синтезовано в шість стадій починаючи 2,5-дибромофурану **1.117** і термінального  $\omega$ -гідроксисилкіну **1.121** (Схема 1.33):

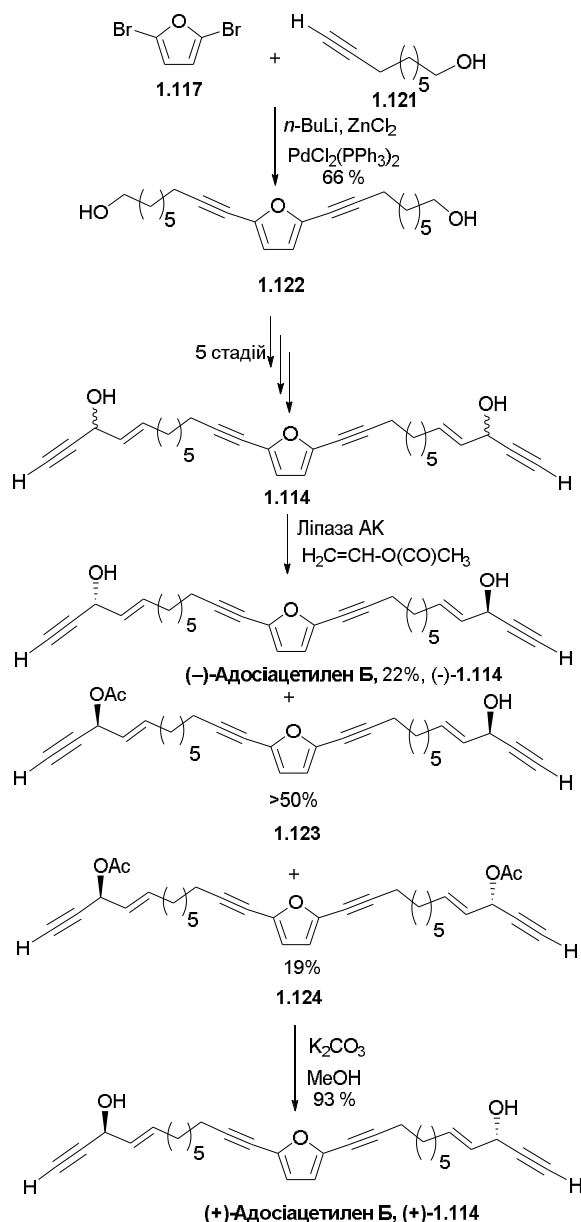


Схема 1.33. Ензиматичне кінетичне розділення суміші стереоізомерів адосіацетилену Б за Гунгом

При дії на суміш вінілацетату і ліпази АК ізомер (*S,S*) ацилюється швидше, ніж ізомер (*R,R*), таким чином можливо розділити суміш у вигляді діацетату (*S,S*)-**1.124**, *мезо*-(*R,S*)-**1.123** – моноацетату, (*R,R*)-**1.114** вільного діолу [73]. Гідроліз естерного зв'язку дозволяє отримати відповідний діол (+)-**1.114**, з кутом обертання +21°, що співпадає зі значенням для природного (+)-адосіацетилену Б. Енантіомерний надлишок у 90% і (*S,S*)-конфігурацію було визначено за допомогою дослідження спектрів ЯМР відповідного естеру *O*-метилмигдальної кислоти.

**Асиметричне приєднання термінальних алкінів до альдегідів.** У 2006 році Трост застосував метод приєднання термінальних алкінів до альдегідів, що включає використання системи  $\text{Me}_2\text{Zn}$ -ПроФенол для синтезу адосіацетилену Б (Схема 1.34) [74]:

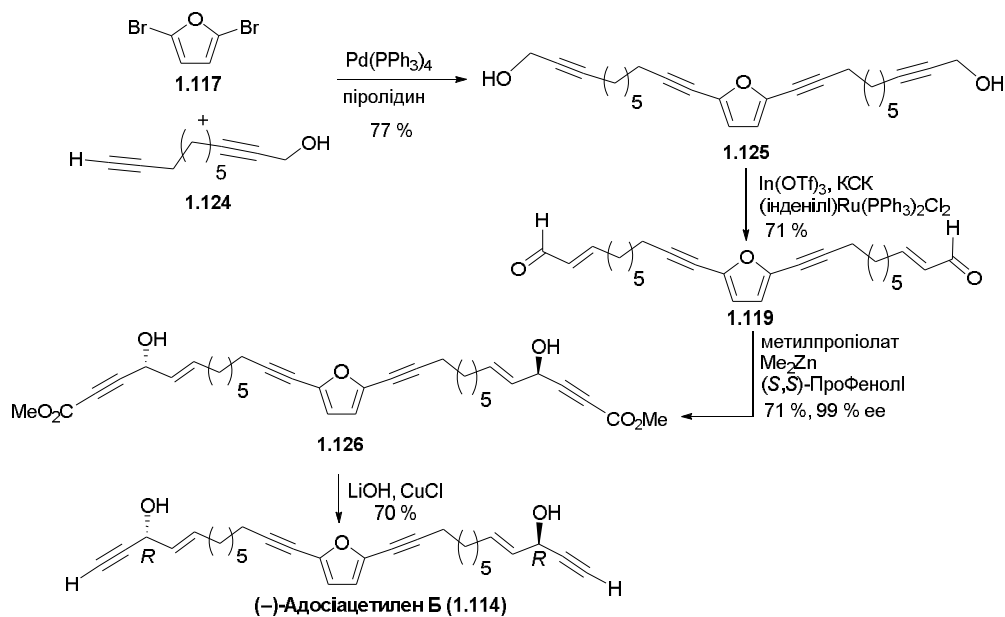


Схема 1.34. Каталітичний енантіоселективний синтез адосіацетилену Б за Тростом

Біс-еналь **1.119** було отримано за допомогою Ru-каталізованої відновлювально-окиснювальної ізомеризації відповідного біс-пропаргільного спирту **1.125**, синтезованого за допомогою реакції Соногашира між 2,5-дибромофураном **1.117** і термінальним алкіном **1.124**.

Подвійне приєднання ТМС-ацетилену до діальдегіду **1.119** у присутності 6-ти еквівалентів диметилцинку і 20 мол. % (*S,S*)-ПроФенолу дозволяє отримати суміш продуктів приєднання у співвідношенні *dl/мезо* = 9:1. Після зняття захисту (*R,R*)-адосіацетилен **Б 1.114** було ізольовано з високим енантімерним надлишком (>99% згідно з хіральним ВЕРХ-аналізом). Підвищення селективності у даній реакції було досягнуто при використанні метилпропіолату замість ТМС-ацетилену (співвідношення *dl/мезо* = 17 : 1, порівняно з 9:1). Після гідролізу і декарбоксилювання у присутності CuCl (-)-адосіацетилен **Б** було ізольовано з виходом 70% (Схема 1.34).

#### 1.1.4. Діалкінілкарбіноли

**Діалкінілкарбінольний фрагмент.** Діалкінілкарбінольний фрагмент – високофункціональний C5 фрагмент, що зустрічається в метаболітах морських губок, й, імовірно, виконує роль захисту від патогенних агентів (Рис. 1.11):

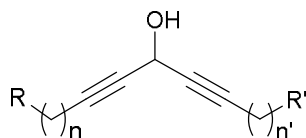


Рис. 1.11. Діалкінілкарбінольний (ДАК) фрагмент

Метаболіти з ДАК фрагментом проявляють широкий спектр біологічної активності, наприклад, протиракову (петрокортини з *Petrosia* sp., [66,75-79]), антимікробну (фульвіни з *Haliclona fulva* [10]), цитотоксичну АТФазну та інгубуючу реверсивну транскрипазну (озірізіни або галіслонін з *Haliclona* sp. [9]). З структурної точки зору діалкінілкарбіноли – 1,4-діїни [80], з високою реакційною здатністю, за рахунок наявності спиртової групи і двох потрійних зв'язків [81-83], часто зустрічаються у синтезах олігобутатрієнів [84, 85], карбобензенів [86-88].

Більшість синтетичних ДАК було отримано у вигляді рацемічних сумішей, проте відомі асиметричні синтези декількох представників виконані Дієдрішом [89] та Вансіном [90].

**Синтез петрокортину.** Петрокортин А (**1.4**) було ізольовано та описано Шін у 1998 році [66] і одним роком пізніше Жунгом [75]. Його виділено з морської губки *Petrosia* sp., як і дюрин [52, 53], дидеоксипетрозинол [13] і адосіацетилен Б [70], крім цього було виділено декілька інших сполук з будовою подібною до будови петрокортину А [76-79]. Петрокортин А і його аналоги мають найскладнішу структуру серед природних поліацетиленових поліолів виділених з морських губок (Рис.1.12):

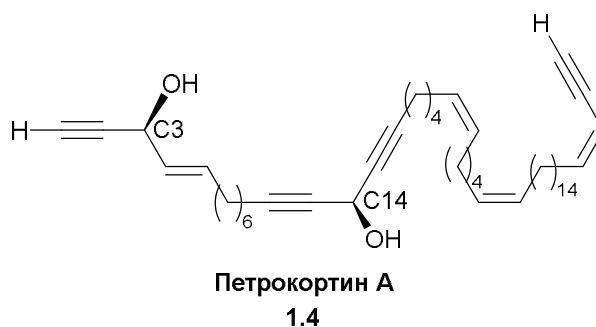


Рис. 1.12. Структура петрокортину А (**1.4**)

Їх структура з лінійним ланцюгом у 46 атомів Карбону включає два типи алкінілкарбінольних фрагментів – алкенілалкінілкарбінол і діалкінілкарбінол. Група Каррана [91, 92] здійснила тотальний синтез і точно встановила конфігурацію обох асиметричних центрів. Речовина виділена Шіном і описана як (3*R*,14*R*)-петрокортин А мала кут обертання +6.4° ( $c=0.25$ , MeOH) [76-79], у той час як Жунг описав кут обертання +10.8° ( $c = 1.9$ , MeOH) [75] для (3*S*,14*S*) - петрокортину А.

Метод Каррана дозволяє отримати всі чотири ізомери. Для створення асиметричного центру біля С-3 було використано КБШ-відновлення. У той же час спроби провести реакцію Каррейра (для формування асиметричного



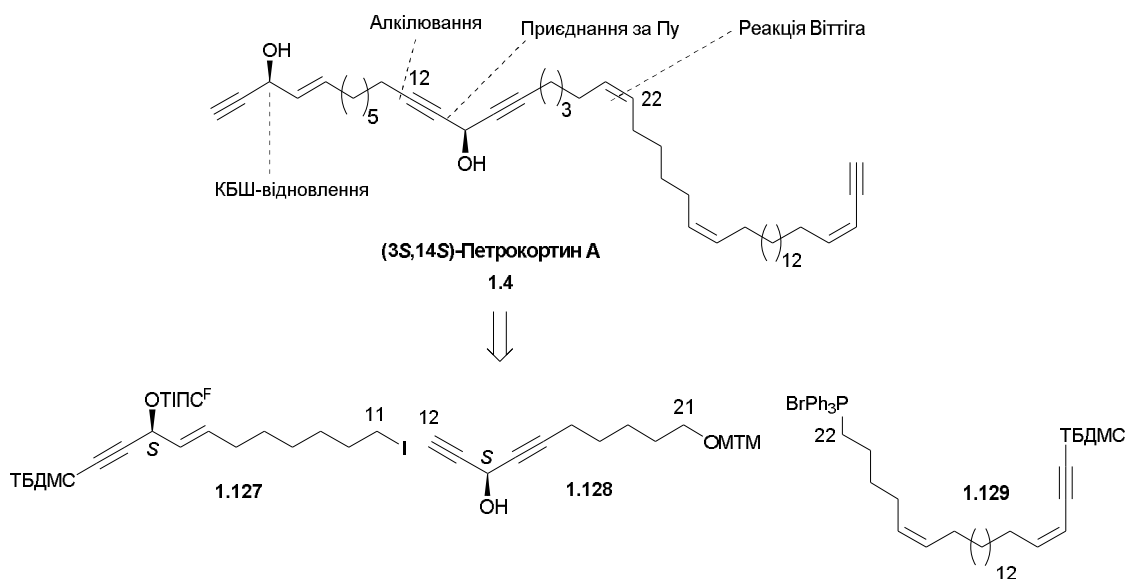


Схема 1.36. Ретросинтетична схема синтезу петрокортину А за Карраном

Сегмент C1-C11 **1.127** з термінальним (4*E*)-ен-1-ін-3-ольним фрагментом, C12-C21 сегмент **1.128** з ДАК фрагментом, та C22-C46 сегмент **1.129**. Сегмент C12-C21 було отримано за допомогою методу Пу (Схема 1.37) [92]:

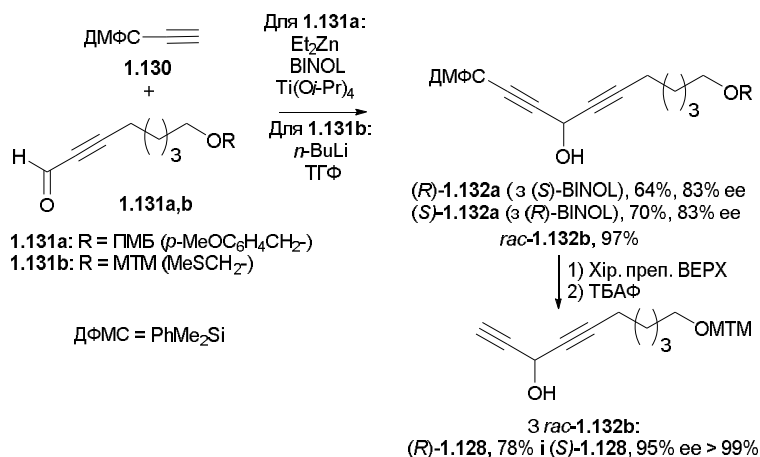


Схема 37. Модельні дослідження асиметричного приєднання алкінів до альдегідів за Пу для синтезу C12–C21 сегменту петрокортину А

Для первинних досліджень ЯМР ДАК **1.132a** (R = ПМБ (*n*-метоксибензил)) було синтезовано з енантімерним надлишком 83% приєднанням диметилфенілацетилену **1.130** до відповідного альдегіду

**1.131a.** Метод використано для декількох інших алкінів у реакції з окт-2-іналем, цільові ДАК було отримано з енантімерним надлишком від 78 до 90 %. Розділення рацемічного **1.132b** ( $R = \text{MTM}$  (метилтіометил)) за допомогою ВЕРХ дозволяє отримати енантіочисті зразки ( $S$ )- і ( $R$ )-**1.128** (Схема 1.37), дані результати показують унікальні можливості системи Пу у синтезі ДАК.

Синтез C1-C11 сегменту **1.127** представлено на Схемі 1.38:

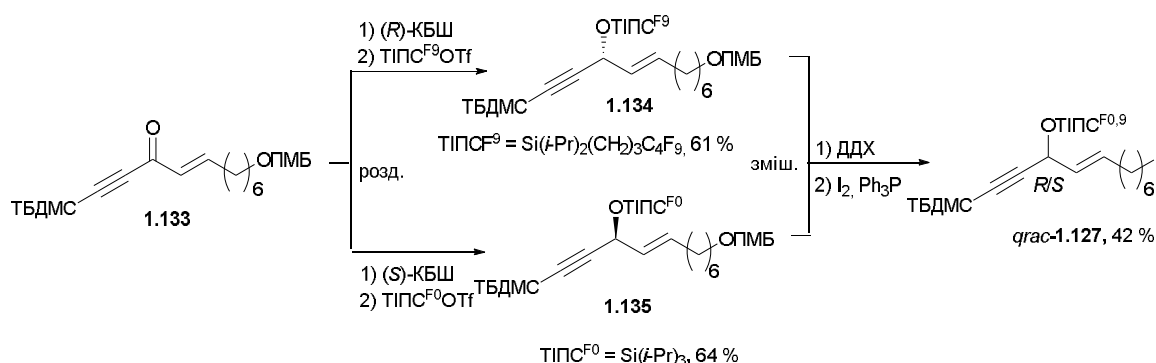


Схема 1.38. Синтез сегменту C1–C11 петрокортину А за Карраном

Індивідуальний асиметричний синтез кожного з енантімерів алкенілалкінілкарбінолу дозволяє отримати два квазіенантімери, змішування яких дає квазірацемат **1.127** (*grac-1.127*). Після обробки двома еквівалентами  $n\text{-BuLi}$  кожного з енантімерів **1.128**, їх було проалкільовано сумішшю *grac-1.127* (Схема 1.39):

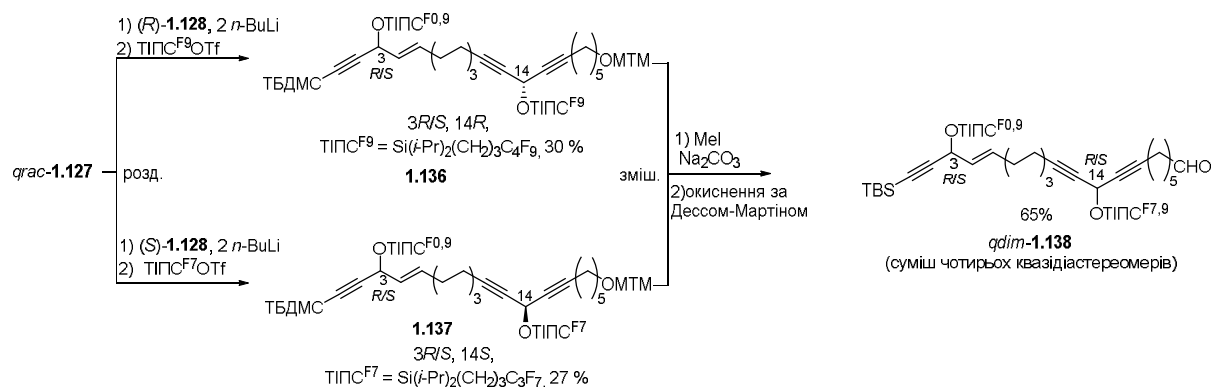


Схема 1.39. Синтез фрагменту C1–C21 петрокортину А за Карраном



Отриману суміш було «просилільовано» двома різними типами флуорованих ТІПС(триізопропілсиліл-)-трифлатів. Послідовне зняття МТМ захисту і окиснення суміші квазіізомерних спиртів приводить до суміші квазидіастереоізомерних альдегідів *qdim-1.138*. Фінальна добудова скелету петрокортину А була виконана за допомогою реакції Віттіга суміші альдегідів *qdim-1.138* з фосфонієвою сіллю **1.129**, що дозволяє отримати *qdim-1.139*, який було розділено в подальшому за допомогою препаративної ВЕРХ (Схема 1.40):

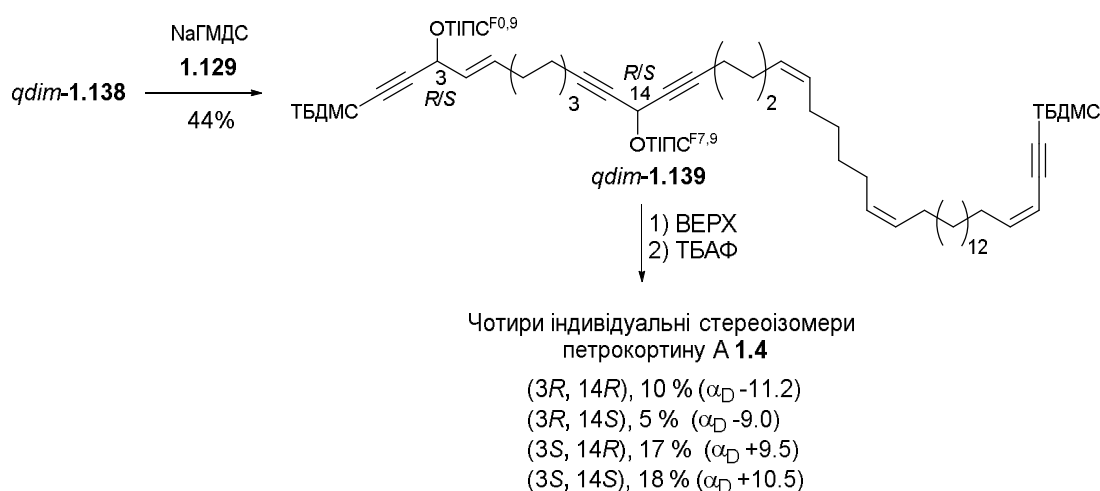


Схема 1.40. Фінальна збірка чотирьох стереоізомерів молекули  
петрокортину А за Карраном

Послідовне зняття захисту приводить до чотирьох чистих стереоізомерів петрокортину А **1.4**. Аналіз спектру ЯМР не дозволяє точно співвіднести ізомери. Значення  $[\alpha]_D$  може бути використане для визначення конфігурації біля С3 (3*R*,14*R*/3*R*,14*S* – мають бути правообертаючими і 3*S*,14*R*/3*S*,14*S* – лівообертаючими, відповідно), абсолютна конфігурація С14 практично не впливає на абсолютне значення кута обертання (Схема 1.40) [64]. Каран також провів аналіз спектрів ЯМР чотирьох ізомерів естерів Мошера. Результатом аналізу стало встановлення абсолютної конфігурації С14 центру продукту виділеного Шін і Жунгом як (3*S*,14*S*).

## 1.2. Біологічна активність поліацетиленів виділених з морських губок

Поліацетиленові сполуки виділені з морських губок проявляють широкий спектр біологічної активності. Наприклад, петрокортини проявляють цитотоксичну [77-79], протилейкемічну [76], та фосфоліпазну активність [76], інгібують реплікацію ДНК [78,79,97]. Петрокортин А був предметом досліджень на протизапальну активність [98]. Також досліджувалась проапоптотична дія петротетраіндіолу А [99], який було виділено разом з петрокортином А [75]. Інгібуюча дія на реверсну транскрипазу і на АТФ-зу була виявлена в озірізінів [7,8]. У той же час, фульвінол проявляє антимікробну активність проти бактерій *Bacillus subtilis* стійких до хлорамфеніколу [10].

Серед  $C_2$  симетричних похідних, адосіацетилени і петрозинол мають активність середнього рівня проти ВІЛ реверсивної транскрипази [70,100]. (3*S*,44*S*)-(-)-Фульвінол (Рис. 1.13) [51], як і дюрини [52,53], напроти, має високий рівень цитотоксичності проти декількох типів ракових клітин.

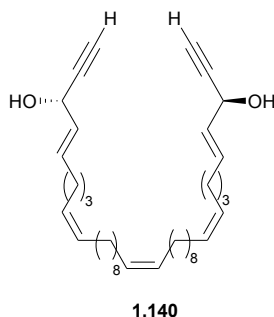


Рис 1.13. Структура фульвінолу **1.140**

Дидеоксипетрозиноли є найбільш перспективними і найбільш вивченими петрозіацетиленами, в першу чергу, завдяки своїй відносно простій  $C_2$ -симетричній природі. Зокрема, дидеоксипетрозинол А має потенційно високий рівень цитотоксичної активності [13,66]. Дослідження проапоптотичної активності дидеоксипетрозинолу А показали його участь у різноманітних типах клітинної проліферації [101], зокрема, інгібування

реплікації ДНК [97], циклооксигенази-2 і теломерази [102], індукція циклін-залежного інгібітора кінази p16 і сповільнення фосфорилювання протеїну ретинобластоми [103].

Всі спроби дослідити залежність «структура-активність» не привели до отримання чітких результатів, в першу чергу, через відсутність систематичних досліджень та недостатню гомогенність отриманих даних. На якісному рівні слід зауважити, що біологічна активність деяких метаболітів не є функцією їх структурної складності. Наприклад, найпростіші C<sub>2</sub>-симетричні представники мають вищий рівень активності, включаючи цитотоксичність, в порівнянні з петрокортинами. Для порівняння, дідеоксипетрозинол є в 70 разів більш цитотоксичним проти клітин лінії SK-MEL-2 [13] у порівнянні з петрокортином А [75]. Крім того, якщо розглянути серію C<sub>2</sub>-симетричних діолів C30 і порівняти рівень активності у випадку адосіацетилену (Рис. 1.10) або петрозинолу (Рис. 1.6) з таким же у дідеоксипетрозинолі (Рис. 1.9) і дюрині (найпростіший алкеновий лінкер, Рис. 1.8), помітне зростання активності у випадку спрощення структури. Більш загально, можна розглянути вплив природи центрального структурного фрагменту на рівень цитотоксичності. C20-Аналог дюринів із повністю насиченим центральним сегментом було виділено з морської губки *Callyspongia pseudoreticulata* [104]. Його активність проти лінії клітин TR-LE було нещодавно детально вивчено, що дозволило знайти деякі відношення структура-активність [105]. Обидва енантіомери проявляють цитотоксичність на субмікромолярному рівні і мають рівень активності близький до активності дюринів. У рацемічній суміші було також помічено прямий вплив довжини ланцюга між двома фармакофорними одиницями на рівень активності. Натуральний продукт C20 (**1.141**, n=10 (**1.142**), Рис. 1.14) має IC<sub>50</sub> = 0.6 mM, аналог C16 з коротшим лінкером (**1.142**, n = 6, Рис. 1.14) менш активний в 16 разів (IC<sub>50</sub>

9.4 mM) і аналог C24 із довшим лінкером (**1.142**,  $n = 14$ , Рис. 1.14) менш активний 3 рази в порівнянні з натуральним аналогом ( $IC_{50}$  0.17 mM):

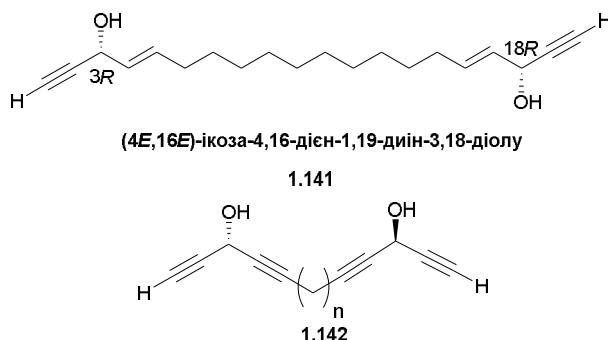


Рис. 1.14. Структури (4*E*,16*E*)-ікоза-4,16-дієн-1,19-діол-3,18-діолу (**1.141**) і його синтетичних аналогів (**1.142**)

Дане спостереження дозволяє зробити висновок про суттєвий вплив природи центрального сегменту на рівень активності, і в той же час, загальна довжина ланцюга має вирішальне значення при порівнянні гомологів.

При детальному аналізі структури природних сполук можна виділити мінімальний фармакофорний фрагмент. Наприклад, більш прості аналоги, такі як ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-ол і його гомологи [50,106] дозволяють виділити ААК як фрагмент відповідальний за цитотоксичну активність. Крім того, існує ряд інших сполук з даним фрагментом, що мають середній і високий рівень цитотоксичної активності, наприклад, пеліноли **1.143-1.144** (Рис. 1.15) [107,108]:

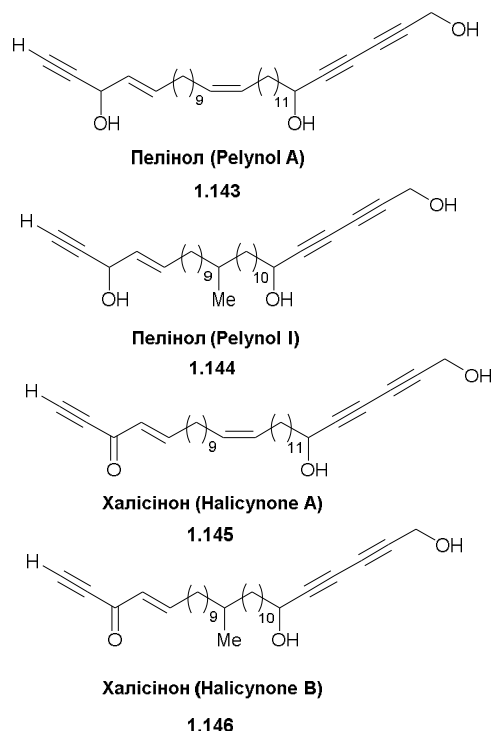


Рис. 1.15. Структури пелінолів і халісінонів

Молінські [109] повідомлено про ключову роль термінального ААК фрагменту на рівень цитотоксичної властивості. Заміна ААК фрагменту в аналогах дюрину (Рис. 1.14) на відповідні енінонові фрагменти приводить до зниження рівня активності [105].

Існує декілька прикладів простих алкінілкарбінолів (заміщених пропаргілових спиртів без подвійного зв'язку поряд), що мають рівень активності вищий або такий самий як алкенілалкінільні аналоги, що викликає питання про необхідність наявності подвійного зв'язку для прояву антипроліферативної активності [105]. Лембехіни, що мають у своїй структурі характерний  $\alpha$ -алкільований етинілкарбінольний фрагмент (Схема 1.2), індукують біполярний нейритогенезис клітин Neuro2A миші (за допомогою специфічного блокування клітинного циклу на етапі G1), і показують залежність рівня активності від конфігурації асиметричного центру біля гідроксильної групи (*R*-ізомер більш активний) [12]. Синтетичний аналог лембехіну А LB-18, показав високий рівень індукції

клітинної смерті, проте, на відміну від дидеоксипетрозинолу А, за рахунок неапоптотичного шляху (Схема 5) [17].

Дані дослідження дозволяють говорити про те, що ААК фрагмент – мінімальна фармакофорна одиниця необхідна для наявності проапоптотичної активності.

#### **Аналіз огляду літератури дозволяє зробити наступні висновки:**

Природні поліацетиленові поліюли, більшість з яких виділено з морських губок [5,6], є предметом активного дослідження як з боку органічного синтезу, так і з пошуку нових медичних засобів. Для ідентифікації мінімального фармакофорного фрагменту має бути вирішено декілька ключових питань:

- а) який з енантіомерів має вищий рівень активності;
- б) якою є оптимальна довжина і функціональність ліпідного ланцюгу.

Даний аналіз було нещодавно виконано нами (Схема 1.41) базуючись на систематичній варіації трьох параметрів (тип кратного зв'язку біля асиметричного центру, конфігурація асиметричного центру та довжина ліпідного ланцюга) [110], і на аналізі секторів А, Б, В (Рис.1.2, Схема 1.41).

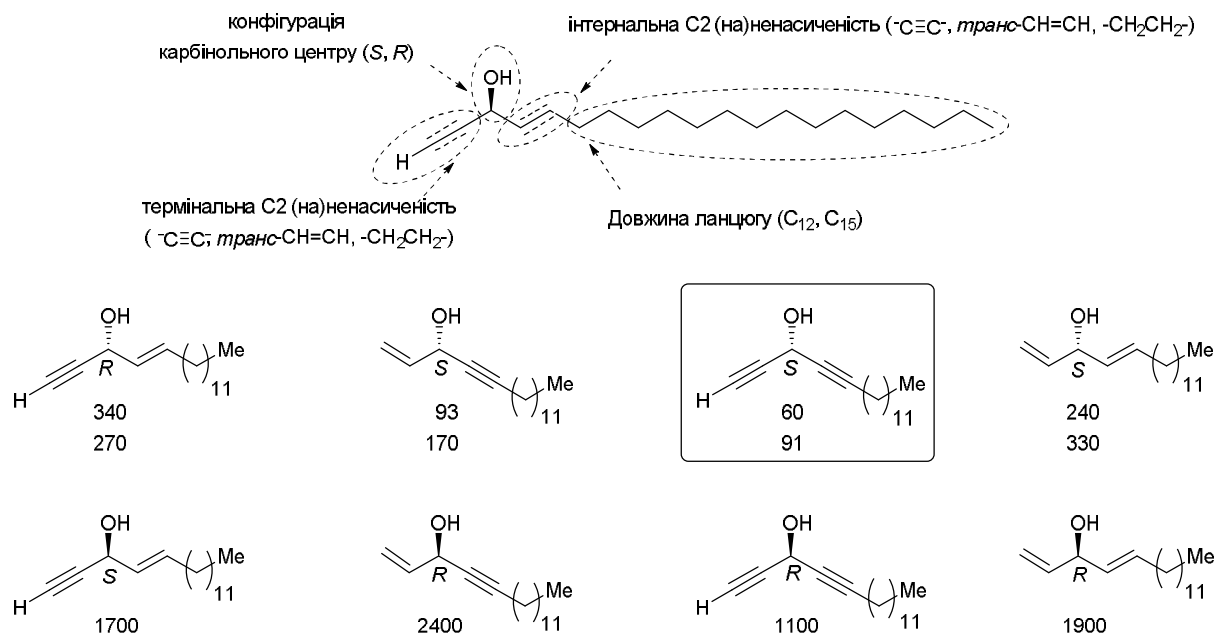


Схема 1.41. Систематичний аналіз структура-активність в ряді простих алкінілкарбінолів ( $IC_{50}$  дано в нМ)

У випадку природного (*S*)-ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**1.62**) (Рис. 1.7, Схеми 1.19, 1.21, 1.23 і 1.24) результати показують, що проста синтетична модель, що містить ААК або ДАК фармакофорний фрагмент і повністю насичений лінійний ліпідний замісник, має високий рівень цитотоксичної активності проти ракових клітин, зокрема, проти НСТ116 (колоректальна аденокарцинома),  $IC_{50} = 60$  нМ (Схема 1.41). Крім того було показано, що наявність двох «ненасиченостей» біля асиметричного карбонового атома підвищує рівень активності, і що природна комбінація (термінальний потрійний зв'язок + «внутрішній» подвійний зв'язок + *S*-конфігурація асиметричного центру **1.62**) є менш активною порівняно зі сполукою у якій присутнє інвертоване розташування кратних зв'язків. У той же час, найбільш активним фармакофором виявився синтетичний ДАК. У даному випадку проявляється також сильний «біологічний хіральний ефект», тобто активність одного з енантіомерів набагато вище, ніж іншого [110].

Отримані результати можуть бути основою для подальших досліджень даного класу сполук як потенційних протиракових препаратів. Оптимізація рівня цитотоксичної активності хіральних ДАК і ААК може бути проведена за рахунок зміни характеру ліпофільного ланцюга (довжина ланцюга, рівень ненасиченості, положення і конфігурація (*Z* або *E*)), кількості фармакофорних одиниць у молекулі, що дозволяє регулювати інтрацелюлярну локалізацію або біодоступність.

Ефективні синтетичні методи дозволяють створити бібліотеку сполук з оптимальними біопараметрами, на прикладі ключової структури (Схема 1.41) ми можемо спостерігати вплив довжини ліпідного ланцюга на рівень активності. При зміні довжини ланцюга з C12 до C15 рівень цитотоксичності проти лінії клітин НСТ 116 підвищується [110].

Механізм біологічної дії даних сполук, більш конкретно механізм їх цитотоксичності, на даний момент лишається малодослідженим. Існуючі дані дозволяють запропонувати декілька механізмів, наприклад, активація-деактивація нуклеїнкислотзалежних процесів через інгібування  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФази [7,8,66], реплікації ДНК [76-79,97], теломерази [102], реверсивної транскрипази [7,8] та активності РНК [66]. Інгібуюча дія на ДНК полімерази була доведена в *in vitro* дослідженнях [102], у той же час пряма взаємодія з нуклеотидами ДНК/РНК може бути представлена на основі їх структурної аналогії з «ен-діїновими антибіотиками» (Схема 1.42) (фрагмент алкенілалкінілкарбінолу може бути знайдено у фармакофорі каліхаміцину) [111]:



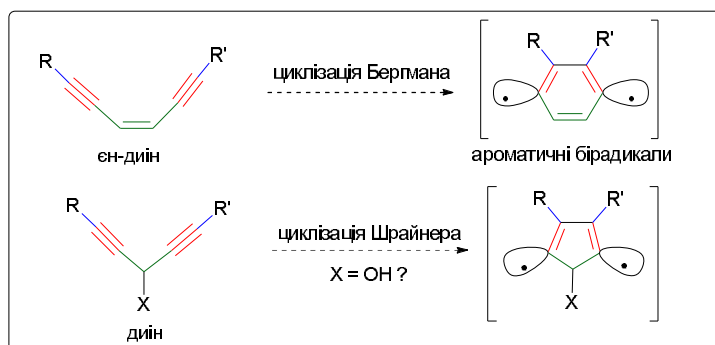
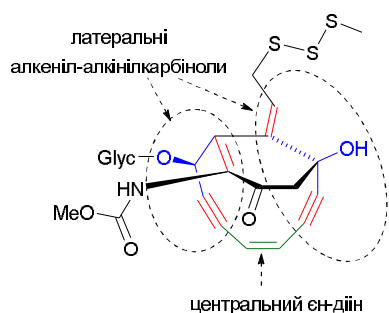


Схема 1.42. Фармакофор каліхаміцину і циклізації Шрайнера та Бергмана

Даний фрагмент може вступати в циклізацію Шрайнера (теоретично передбачену і названу аналогічно дирадикальній циклоароматизації Бергмана [112]), концепція якої була активно розвинена в останні роки [113,114].

## РОЗДІЛ 2

### РАЦІОНАЛЬНИЙ СИСТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА-АКТИВНІСТЬ» В ХІРАЛЬНИХ АЛКІНІЛКАРБІНОЛЬНИХ ФАРМАКОФОРНИХ ФРАГМЕНТАХ

Ейкоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-оли [26,27] – найпростіші приклади природних сполук з алкінілкарбінольним фрагментом, що проявляють цитотоксичну активність. Для детального дослідження взаємозв'язку «структура-активність» як модельну сполуку було обрано найпростіший (*S*)-ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-ол (**2.1**) (Рис.2.1):

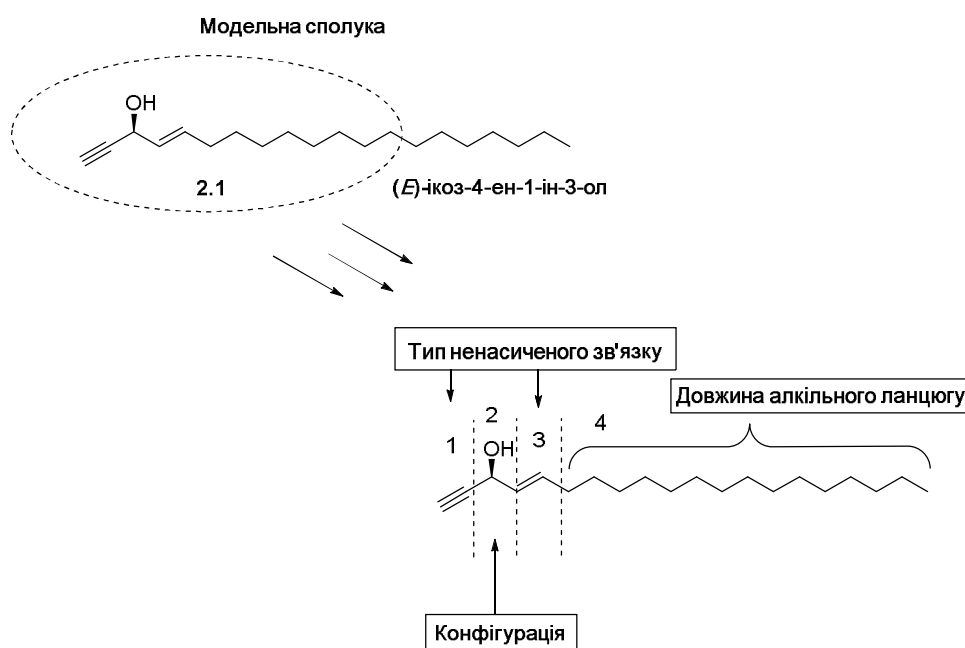


Рис.2.1. Структура модельної сполуки **2.1** з виділеними чотирма основними варіативними параметрами

Аналіз структури дозволив виділити 4 варіаційних параметри, а саме:

- конфігурація асиметричного центру;
- дві позиції для варіації типу ненасиченого зв'язку;
- довжина алкільного ланцюга.

Синтез сполуки **2.1** включає реакцію (*E*)-октадек-2-еналью (доступного в три стадії виходячи з *n*-гексадеканалью [110] з ТІПС-ацетиленом у присутності  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  і BINOL (методика Пу), та послідовне зняття силільного захисту, що дозволяє отримати цільовий продукт з сумарним виходом 55% за двома стадіями. Крім цього, даний метод дозволив отримати (*R*)-енантіомер **2.1** з виходом 45% за двома стадіями. За аналогічною методикою було отримано сполуки (*R*)-**2.2** і (*S*)-**2.2** з меншою довжиною ланцюгу (як альдегід було використано (*E*)-пентадек-2-еналь) з виходом за двома стадіями 73% та 63%, відповідно (Схема 2.1):

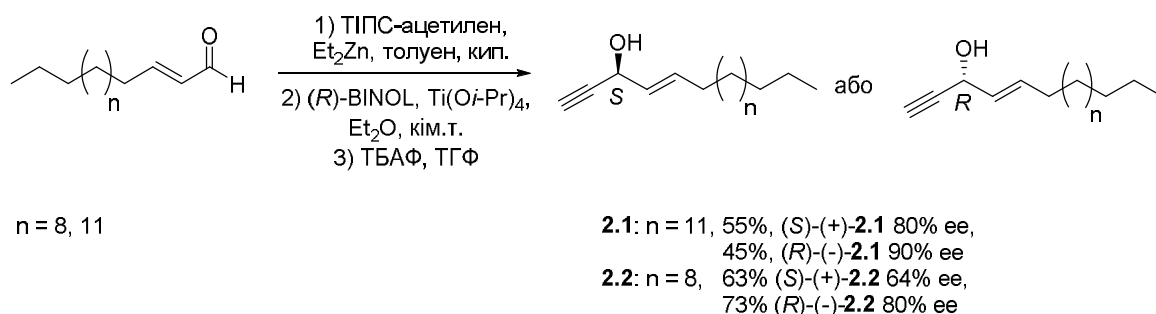
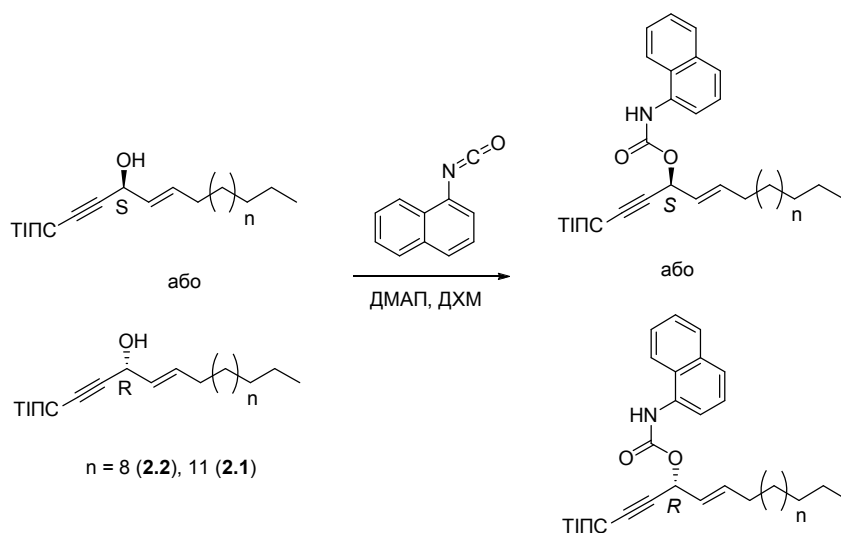


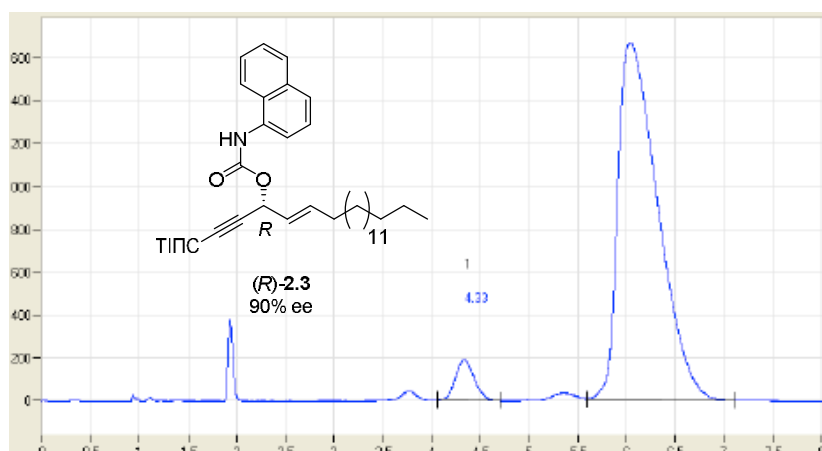
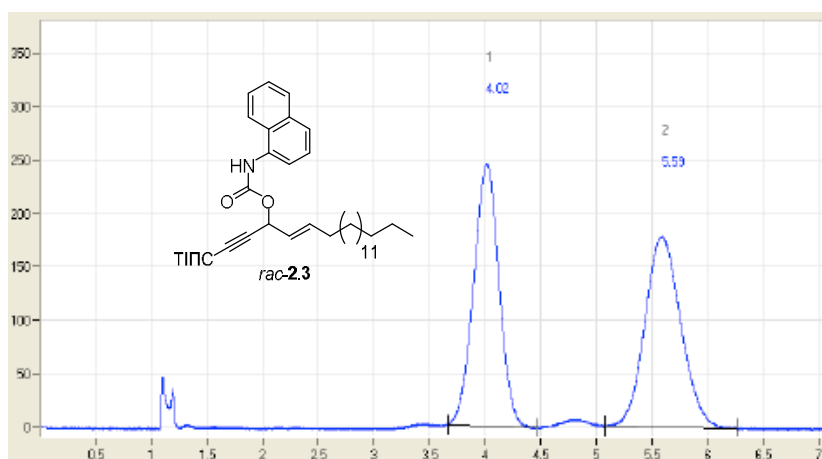
Схема 2.1. Синтез (*R*)- і (*S*)-енантіомерів природного ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу (**2.1**) та синтетичного аналогу **2.2**

Енантіомерний надлишок визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії з хіральною фазою, для покращення розділення і підвищення чутливості аналізу спирти **2.1** та **2.2** було перетворено на карбамати **2.3** і **2.4**, відповідно, реакцією з 1-нафтилізоціанатом (Схема 2.2):



**2.3:**  $n = 11$ , 68%, (*S*)-(+)-**2.3**,  
 60%, (*R*)-(-)-**2.3**  
**2.4:**  $n = 8$ , 63% (*S*)-(+)-**2.4**,  
 70% (*R*)-(-)-**2.4**

Схема 2.2. Синтез 1-нафтилкарбаматів спиртів **2.1** і **2.2**



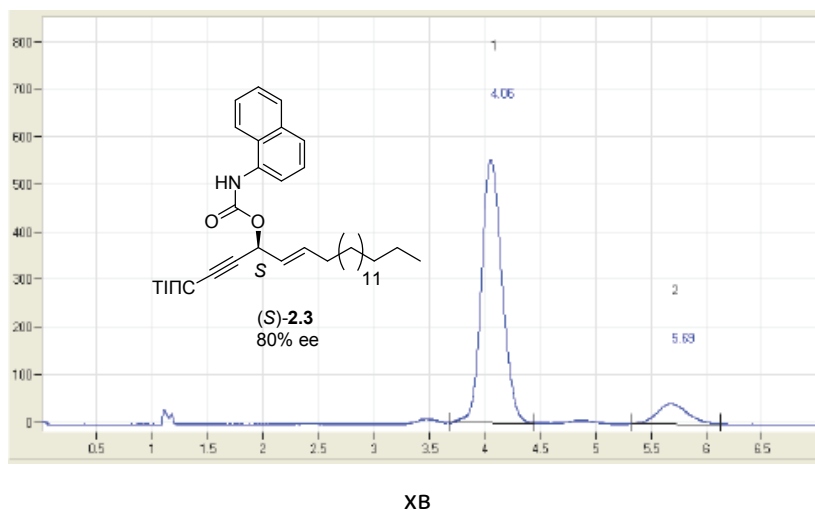


Рис.2.2. Хіральний аналіз карбаматів *rac*-, (*R*)- і (*S*)-**2.3**. Chiralpak AD-Hμм (4.6x250 мм), СК CO<sub>2</sub> + 10% MeOH, 4 мл/хв, 35 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  
 $t_R$  (*R*) = 4.0 хв і  $t_R$  (*S*) = 5.6 хв

Конфігурацію отриманого спирту (*S*)-**2.1** підтверджено методом РСД відповідного карбамату (*S*)-**2.3** (Рис.2.3):

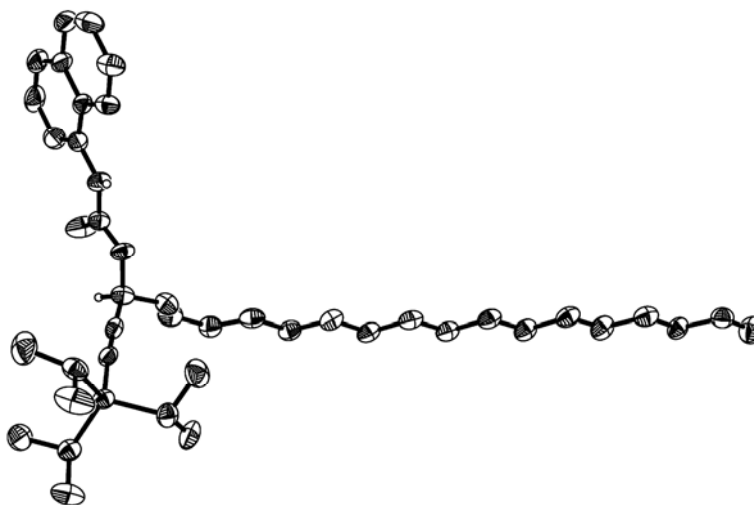


Рис. 2.3. Молекулярна будова сполуки (*S*)-**2.3** за даними РСД

Наступним етапом дослідження зв'язку «структура-активність» стало отримання «дегідро»-аналогів. Серед існуючих методів асиметричного синтезу, реакція Каррейра є найпростішим, у «практичному плані», підходом до отримання алкінілкарбінолів. Оптимізація умов проведення реакції (зміна кількості цинк трифлату, N-метилефедрину та триетиламіну,

а також заміна толуену (розчинник в оригінальному протоколі) на дихлорометан) дозволила отримати цільові сполуки з виходом 42% за двома стадіями (Схема 2.3):

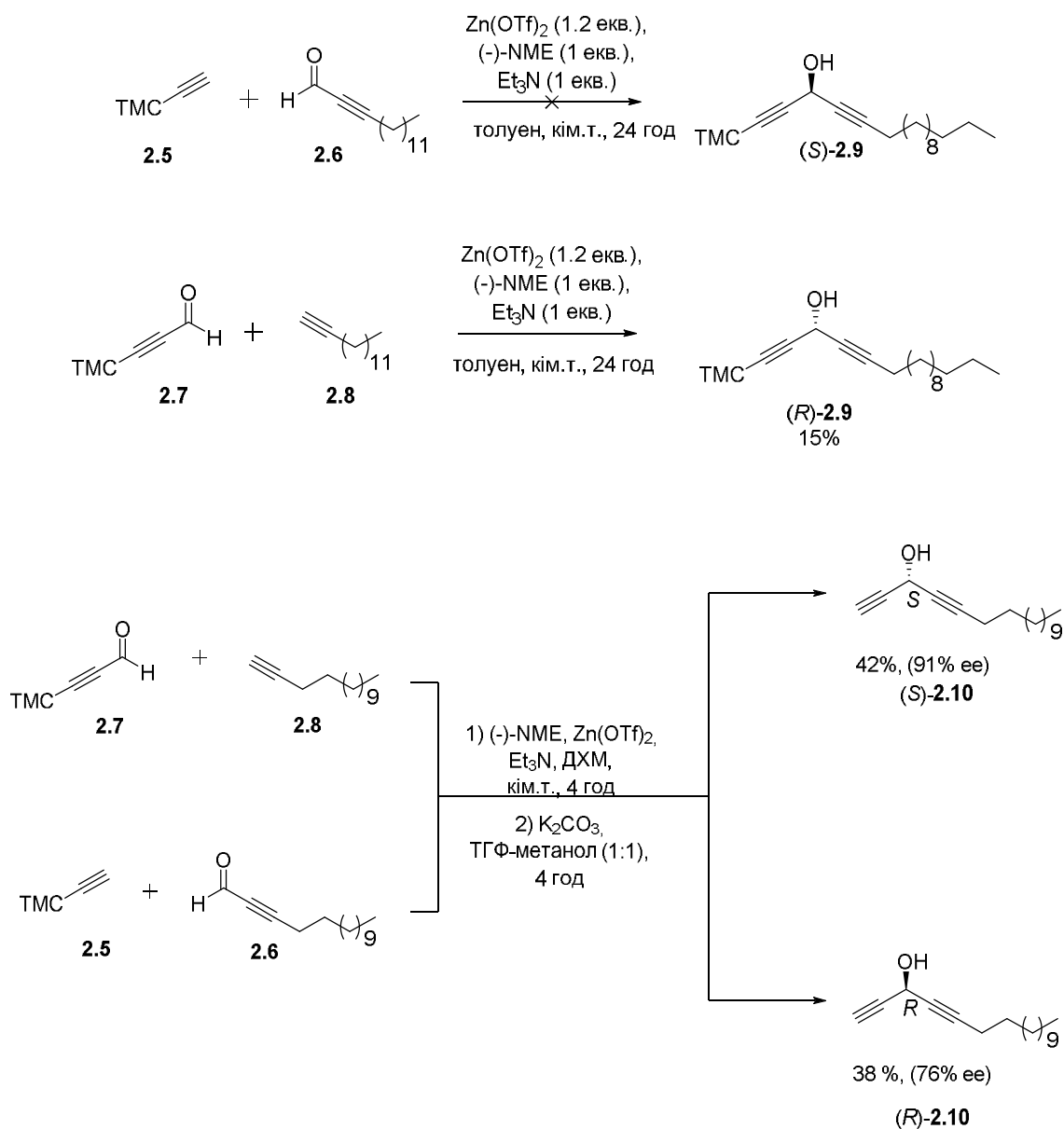


Схема 2.3. Оптимізація умов проведення реакції Каррейра та синтез «дегідро»-аналогів (R)- і (S)-2.10 (діалкінілкарбінолів (ДАК)) природної сполуки 2.1

Крім цього, нами було досліджено вплив «місця» створення С-С зв'язку на величину виходу і енантімерний надлишок в даній реакції

(Схема 2.3). При переході від реакції пентадец-2-іналю **2.6** з триметилсилілацетиленом **2.5** до реакції триметилсилілпропіоальдегіду **2.7** з тетрадецином **2.8** було помічене збільшення енантіомерного надлишку від 76% ee до 91% ee (для визначення енантіомерного надлишку спирти було перетворено на відповідні 1-нафтилкарбамати **2.11**) (Рис.2.4):

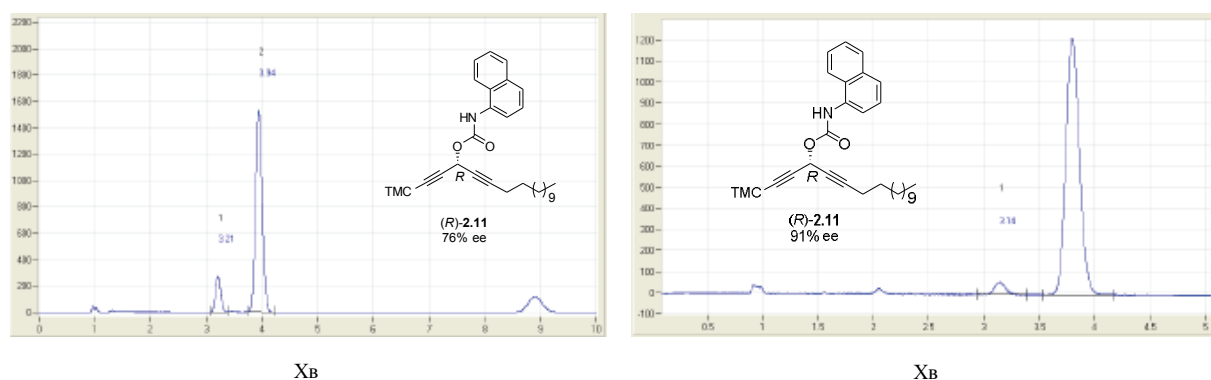


Рис.2.4. Хіральний аналіз карбамату (*S*)-**2.11**. Chiralcel OD-H 5μм (4.6x250мм), СК CO<sub>2</sub> + 20% MeOH, 4 мл/хв, 35 °C, 120 бар, УФ 220 нм, *t<sub>R</sub>* (*R*) 3.2 хв і *t<sub>R</sub>* (*S*) 3.9 хв

Використання вдосконаленого методу Каррейра дозволило отримати енантіомер (*R*)-**2.10** з енантіомерним надлишком 93%.

Підтвердження конфігурації асиметричного центру отриманих діалкінілкарбінолів (*R*)- та (*S*)-**2.10** було виконано за допомогою РСД естеру **2.12** (*S*)-мигдальної кислоти і спирту (*S*)-**2.10** (Рис.2.5), що було синтезовано в три стадії (естерифікація, зняття ТГП-захисту та десилілювання) виходячи з триметилсиліл-захищеного діалкінілкарбінолу (*R*)-**2.9** і *O*-тетрагідропіраніл-захищеної (*S*)-мигдальної кислоти **2.13** (Схема 2.4):

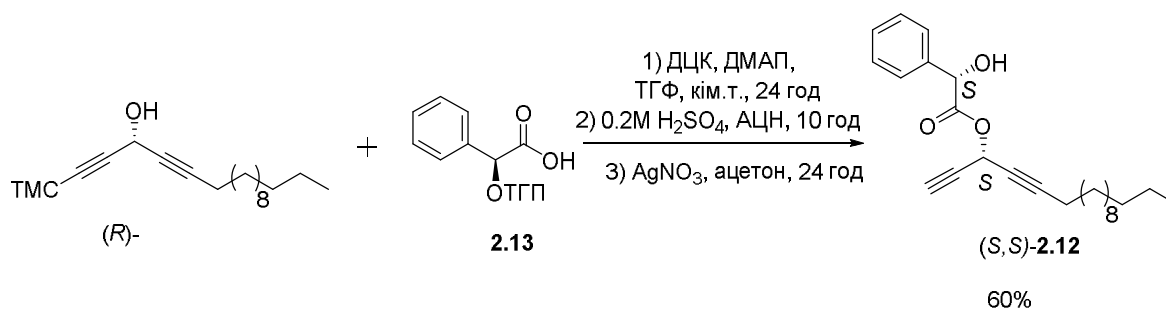


Схема 2.4. Синтез естеру **(S,S)-2.12**

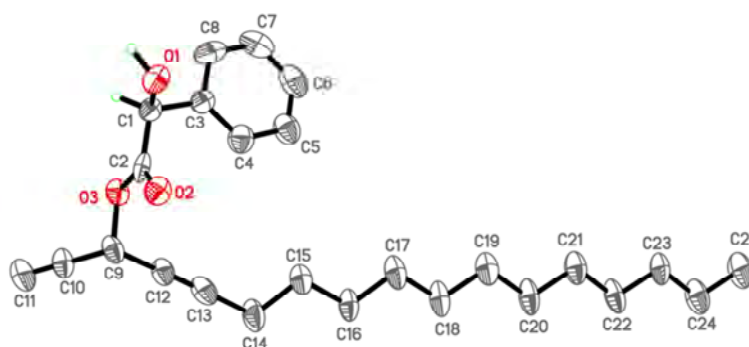


Рис. 2.5. Молекулярна будова сполуки **(S,S)-2.12** за даними РСД

Маючи оптимізований метод синтезу енантіозбагачених діалкінілкарбінолів **(R)-** і **(S)-2.10** ми дослідили реакцію відновлення даних сполук.

При реакції діалкінілкарбінолів **(R)-** і **(S)-2.10** з літій алюмогідридом (ЛАГ) при 36°C у діетиловому етері нам не вдалося ані зупинити реакцію відновлення на стадії отримання лише одного продукту відновлення, ані досягти регіоселективності. Тому суміш продуктів було успішно розділено за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі. В результаті цього було виділено енантіочисті алкеніалкінілкарбіноли **(R)-** і **(S)-2.14** з оберненим положенням кратних зв'язків (обернені порівняно з природною сполукою) з виходом 16 та 18%, відповідно (Схема 2.5). Збільшення кількості ЛАГу, заміна розчинника на ТГФ та підвищення температури реакції (кип'ятіння), з послідовним розділенням суміші за допомогою ВЕРХ на



оберненій фазі дозволили виділити цільові діалкенілкарбіноли (*R*)- і (*S*)-**2.15** з виходом 10-16% (Схема 2.5):

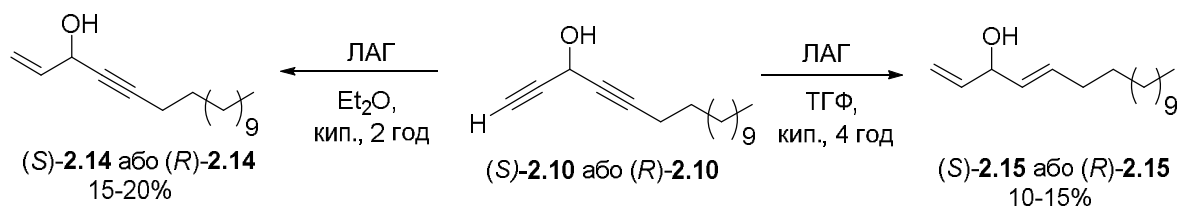


Схема 2.5. Синтез алкеніалкініл- і діалкенілкарбінолів

Для дослідження впливу наявності обох кратних зв'язків біля карбінольного центру ми також синтезували два алкілпропаргілові спирти: з термінальним (*S*)-**2.18** і інтернальним потрійним зв'язком **2.19**. Спирт (*S*)-**2.18** було отримано в три стадії виходячи триізопропілсилілацетилену **2.20** і пентадеканалу (Схема 2.6). Відновлення проміжного інону **2.21** за Нойорі дозволило отримати бажаний силільований вторинний спирт з виходом 30% і енантіомерним надлишком в 100%, що було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі відповідного 1-нафтилкарбамату(*S*)-**2.22** (Рис.2.6). Зняття силільного захисту приводить до спирту (*S*)-**2.18** з виходом 56%:

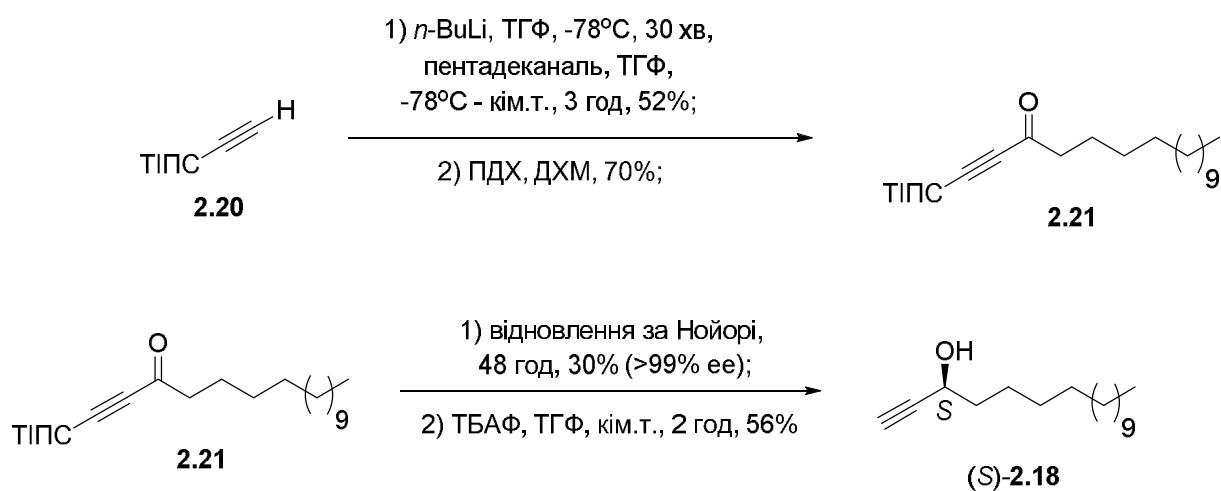


Схема 2.6. Синтез алкінілалкілкарбінольного аналогу (*S*)-**2.18**

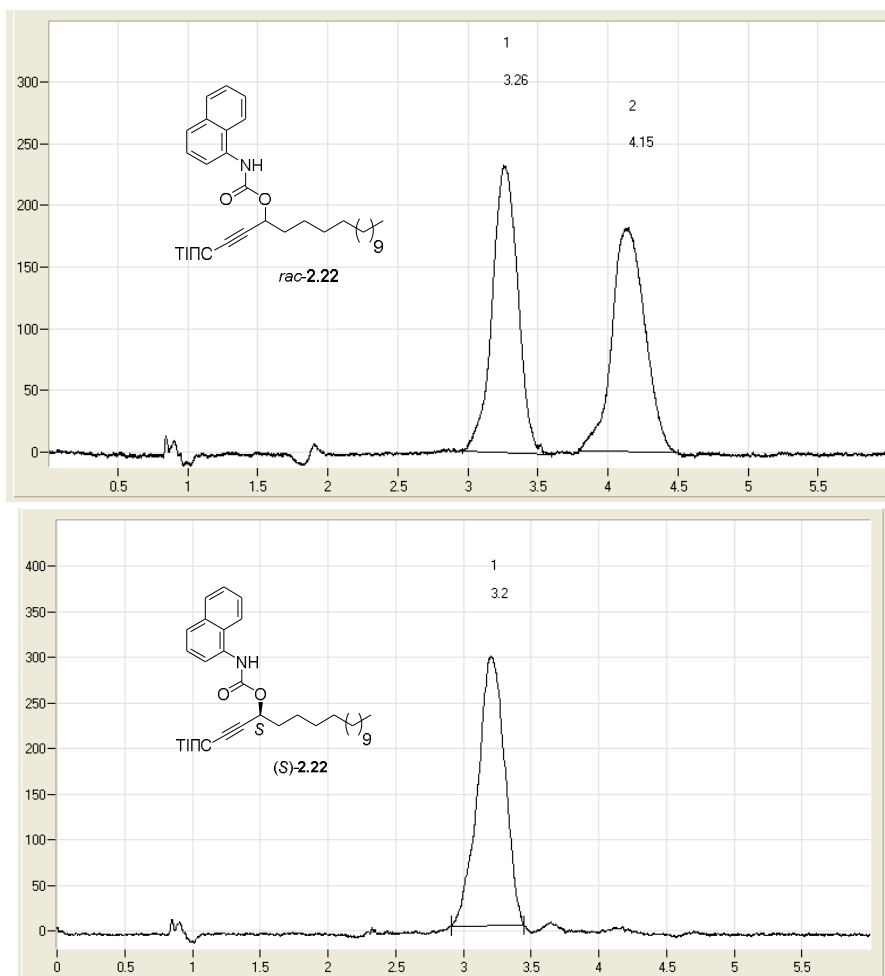


Рис.2.6. Хіральний аналіз карбаматів *rac*-2.22 і (*S*)-2.22. Chiralpak AD-H  $\mu$ m (4.6x250 мм), СК CO<sub>2</sub> + 10% MeOH, 4 мл/хв, 40 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (*S*) = 3.3 хв і  $t_R$  (*R*) = 4.2 хв

Ізомер **2.19**, з інтернальним потрійним зв'язком було отримано у формі рацемату за реакцією пентадек-2-іналю **2.6** з етилмагнійбромідом (Схема 2.7):

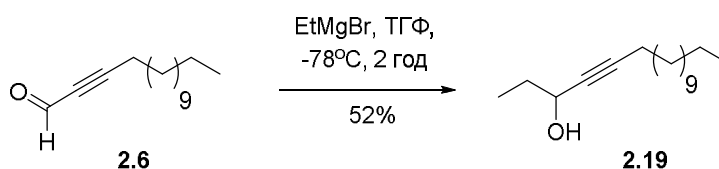


Схема 2.7. Синтез ізомеру **2.19**

Іншим аспектом при дослідженні зв'язку «структура-активність» є вивчення впливу конфігурації подвійного зв'язку та довжини алкільного ланцюга на рівень біологічної активності в модельній сполуці **2.1**.

Синтез (*Z*)-аналогу сполуки **2.1**, **2.23** було виконано в 4 стадії виходячи з комерційно доступного 1-тетрадецину **2.8**. Літіювання алкіну і реакція проміжного карбаніону з параформальдегідом приводить до пропаргілового спирту **2.24**, що було відновлено на каталізаторі Ліндлара до (*Z*)-алільного спирту **2.25**. Останній, у свою чергу, було окиснено за допомогою  $\text{MnO}_2$  до альдегіду **2.26**. Реакція альдегіду **2.26** з етинілмагнійбромідом приводить до (*Z*)-алкенілалкінілкарбінолу **2.23** з виходом 65% (Схема 2.8):

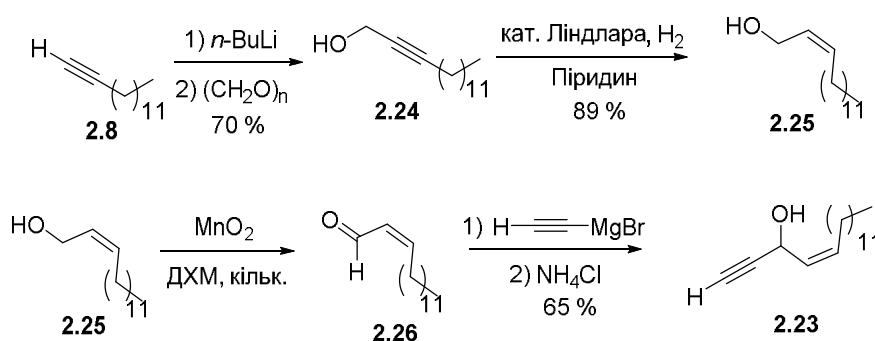


Схема 2.8. Синтез (*Z*)-алкенілалкінілкарбінолу **2.23**

Для дослідження впливу довжини алкільного ланцюгу на цитотоксичність нами було синтезовано обидва енантіомери похідних з загальною кількістю атомів карбону 14 ((*S*)- та (*R*)-**2.27**) і 23 ((*S*)- та (*R*)-**2.28**), у природному аналогу  $\text{C}_{20}$ . Вихідні алкіни **2.29** і **2.30** було синтезовано реакцією алкілювання карбаніону отриманого з триметилсилілацетилену **2.5** і *n*-бутиллітію відповідними алкілгалогенідами **2.31** і **2.32** у присутності ГМФТА (Схема 2.9) з послідовним зняттям силільного захисту. Використання модифікованого протоколу Каррейра дозволяє отримати діалкінілкарбінольні спирти **2.33** і **2.34** у вигляді обох енантіомерів. Енантіомерний надлишок (90-93%) у

випадку обох алкінів було визначено за допомогою аналітичної суперкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі 1-нафтилкарбаматів **2.35** і **2.36**:

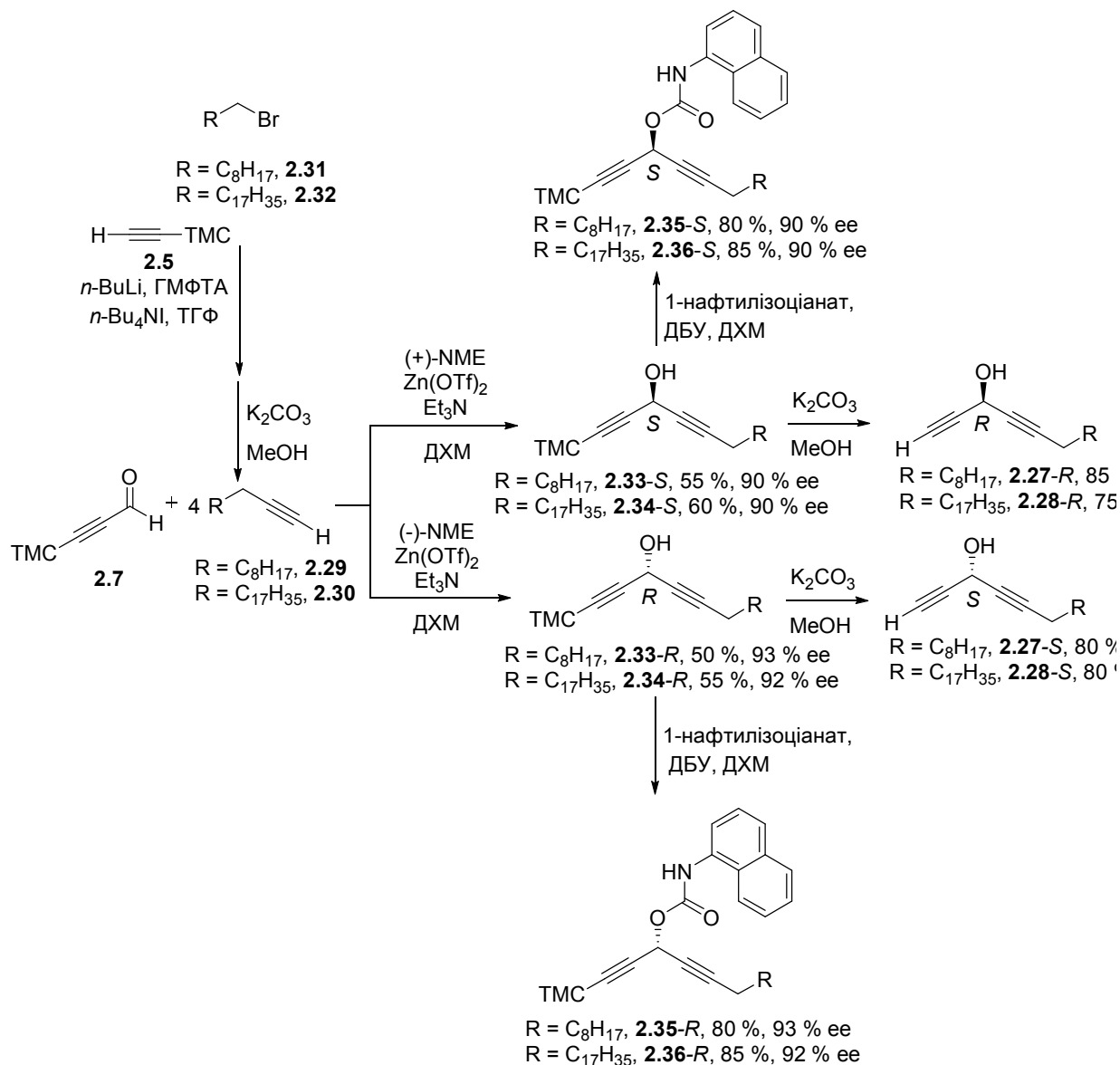


Схема 2.9. C14 і C23 аналоги природного алкенілалкінілкарбінолу C20

Фінальною стадією синтезу **2.27** і **2.28** є зняття триметилсилільного захисту, що приводить до цільових спиртів. Іншим змінним параметром у структурі модельної сполуки є заміщення Гідрогену в термінальному потрійному зв'язку, наявність відстані між термінальним потрійним зв'язком і асиметричним центром та заміна подвійного зв'язку на

циклопропільний фрагмент (який є відомим ізостером останнього у медичній хімії).

Синтез похідної **2.37**, в якому потрібний зв'язок відділений від асиметричного центру на фрагмент  $\text{CH}_2$ , базується на реакції проміжного цинкорганічного інтермедиату, отриманого реакцією цинку і пропаргіл броміду з альдегідом **2.6**, що синтезовано окисненням пропаргілового спирту **2.24**:

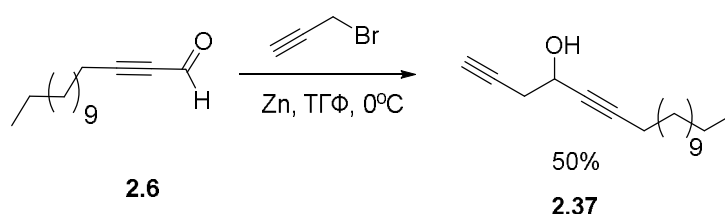


Схема 2.10. Синтез аналогу **2.37**

Синтез аналогу **2.38** з заміщенням термінальним Гідрогеном було виконано за допомогою приєднання пропінілмагній броміду до відповідного ін-альдегіду **2.6** (Схема 2.11):

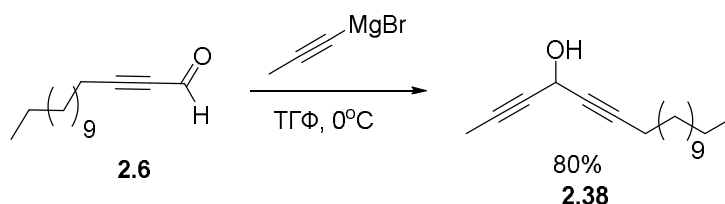


Схема 2.11. Синтез заміщеного аналогу **2.38**

У рамках систематичної варіації структури фармакофору нами було вирішено синтезувати аналоги модельної сполуки із циклопропільною групою у термінальному положенні ланцюга **2.39**, та аналог з циклопропільною групою в середині ланцюга **2.40**.

Приєднання циклопропілкарбальдегіду **2.41** до карбаніону, утвореному з 1-тетрадецину **2.8** і *n*-бутиллітію, приводить до циклопропілалкінілкарбінолу **2.39** з виходом 72% (Схема 2.12):

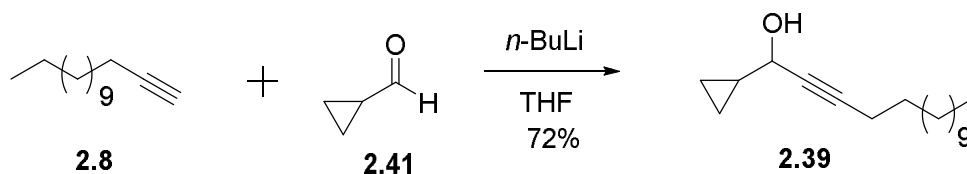


Схема 2.12. Синтез циклопропілзаміщеного аналогу **2.39**

Синтез іншого циклопропільного аналогу **2.40** виконано в п'ять стадій, що включають в себе послідовність реакції приєднання, відновлення (перетворення **2.8** в **2.41**) та циклопропанування з отриманням циклопропілвмісного спирту **2.42**, який було перетворено в дві стадії (окиснення до відповідного альдегіду **2.43** та приєднання етинілмагній броміду) в суміш діастереомерних спиртів **2.40** (Схема 2.13):

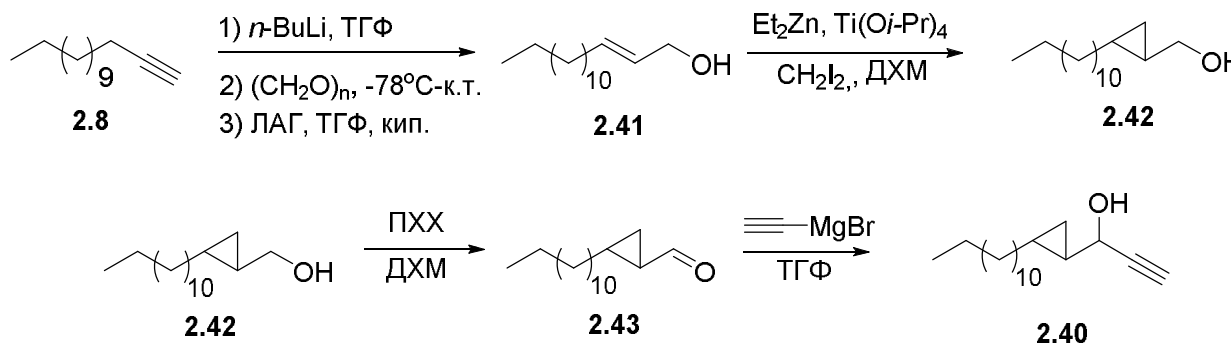


Схема 2.13. Синтез діастереомерної суміші циклопропілвмісних аналогів **2.40**

Аналіз структури модельної сполуки **2.1** дозволяє припустити  $\alpha,\beta$ -ненасичений кетон як можливий інтермедіат (Рис.2.7), що може відповідати за цитотоксичну активність алкенілалкінілкарбінолів.

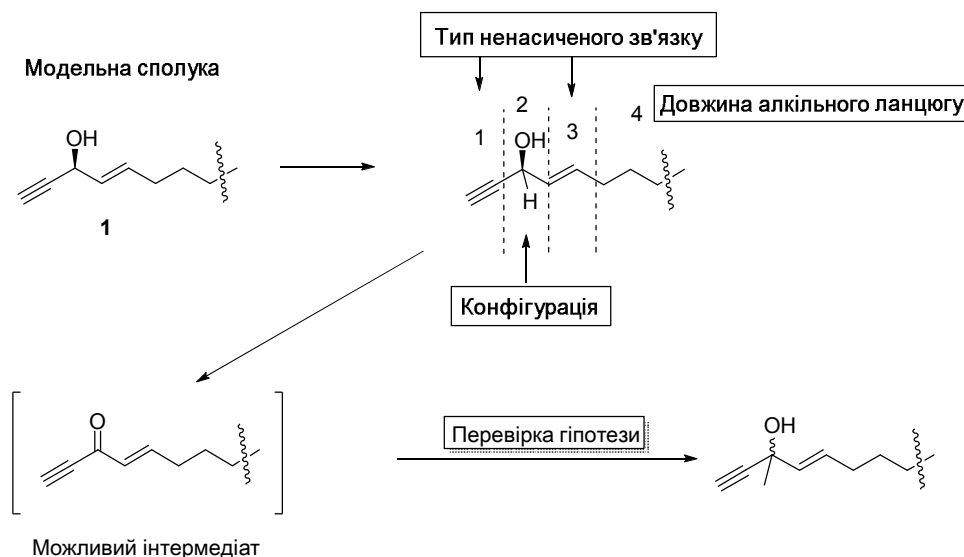


Рис. 2.7. Структурний аналіз і гіпотеза механізму дії алкеніалалкінілкарбінолів

Для перевірки даної гіпотези нами було вирішено синтезувати єніон **2.44**, а також сполуку, в якій можливість окиснення блокована, а саме третинний спирт **2.45** (Схема 2,14):

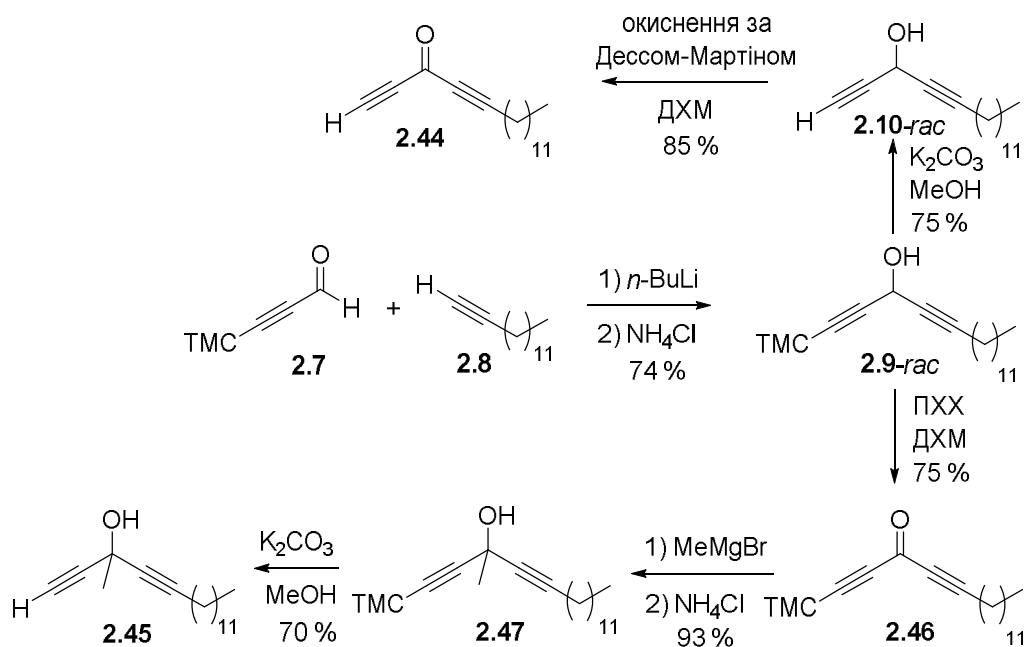


Схема 2.14. Синтез єніону **2.44** і третинного спирту **2.45**

Вихідною сполукою для обох речовин є рацемічний спирт **2.9**. Для синтезу єніону **2.44** спирт **2.9** було десилільовано із отриманням

діалкінілкарбінолу **2.10** і окиснено за Дессом–Мартіном, що дозволило отримати сполуку **2.44** з виходом 63% за двома стадіями.

Для синтезу третинного спирту **2.45** вихідний діалкінілкарбінол **2.9** було окиснено до кетону **2.46** за допомогою піридинійхлорохромату з виходом 75%. Приєднання метилмагнійброміду до єнону з утворенням **2.47** та послідовне зняття триметилсилільного захисту приводить до третинного спирту **2.45** з виходом 65%.

### Висновки розділу

- проведено структурний аналіз природного фармакофору (*S*)-ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу;
- здійснено асиметричний синтез обох енантіомерів природного ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олу, а також аналогів з меншою довжиною алкільного ланцюгу (енантіомерний надлишок було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії з хіральною фазою);
- оптимізовано протокол Каррейра для синтезу діалкінілкарбінолів, замінено розчинник та збільшено кількість еквівалентів цинк трифлату і асиметричного індуктору (енантіомерний надлишок було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії з хіральною фазою);
- синтезовано ряд спиртів з чотирма варіативними параметрами для дослідження зв'язку «структура-активність» (варіація типу і кількості кратних сполук, довжини алкільного ланцюгу, конфігурації асиметричного центру і подвійного зв'язку);
- отримано еніон і третинний спирт для перевірки гіпотези механізму дії даного класу сполук.



### РОЗДІЛ 3

## АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ C<sub>2</sub>-СИМЕТРИЧНИХ АЦЕТИЛЕНОВИХ ЛІПІДІВ З ДВОМА ТЕРМІНАЛЬНИМИ ХІРАЛЬНИМИ АЛКІНІЛКАРБІНОЛЬНИМИ ФАРМАКОФОРАМИ

Найвідомішими прикладами природних C<sub>2</sub>-симетричних ацетиленових ліпідів є петрозинол А, адосіацетилени (адосіацетилен Б), дідеоксипетрозиноли (дідеоксипетрозинол А) та дюрин [52,53].

Деякі з них, а саме дідеоксипетрозинол А та дюрин, проявляють цитотоксичну активність на субмікромолярному рівні. Крім цього, було показано, що їх дія має проапоптотичний характер. Раніше було показано, що термінальна алкенілалкінілкарбінольна група є необхідною для прояву високого рівня цитотоксичності і проапоптотичної активності [17,109]. Нещодавній систематичний аналіз взаємозв'язку «структура-активність» дозволив встановити оптимальний набір варіаційних параметрів, в тому числі, конфігурацію асиметричного центру (синтетичний *R*-ізомер більш активний, ніж природній *S*) та тип ненасиченості [110].

Найпростіший C<sub>2</sub>-симетричний C<sub>20</sub> ацетиленовий ліпід було виділено з *Callyspongia pseudoreticulata* у вигляді двох енантіомерів [104]. Пізніше обидва енантіомери було отримано за допомогою кінетичного розділення рацемічної суміші, вивчено рівень цитотоксичної активності та описано Міямото в [105] (Схема 3.1):

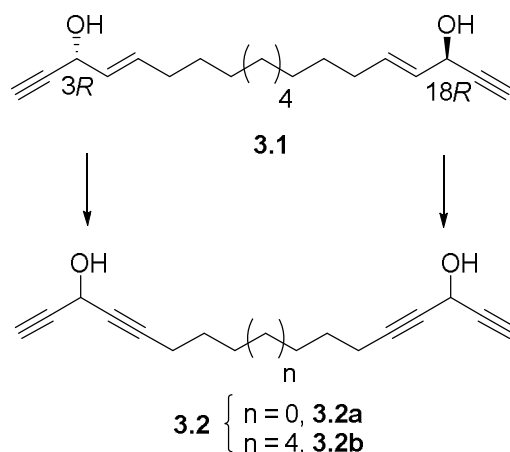


Рис.3.1. Природний  $C_2$ -симетричний C20 ацетиленовий ліпід **3.1** та його «дегідроаналоги» **3.2**

Як і у випадку з простим (*S*)-ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олом (**2.1**), нами було вирішено синтезувати всі можливі ізомери «дегідроаналогу» сполуки **3.2b** та дослідити взаємозалежність між рівнем активності і довжиною лінкеру між двома фармакофорними одиницями.

Оскільки асиметричний синтез сполуки **3.1** не був описаний раніше і для порівняння рівня активності нам необхідна була реперна сполука, було вирішено синтезувати більш активний (3*R*, 18*R*)-стереоізомер **3.1**. Як метод синтезу нами було обрано метод Пу, який показав свою ефективність у випадку з (*S*)-ікоз-(4*E*)-ен-1-ін-3-олом **2.1**.

Вихідний біс-еналь **3.3** було синтезовано в чотири стадії виходячи з 1,12-додекандіолу **3.4**:

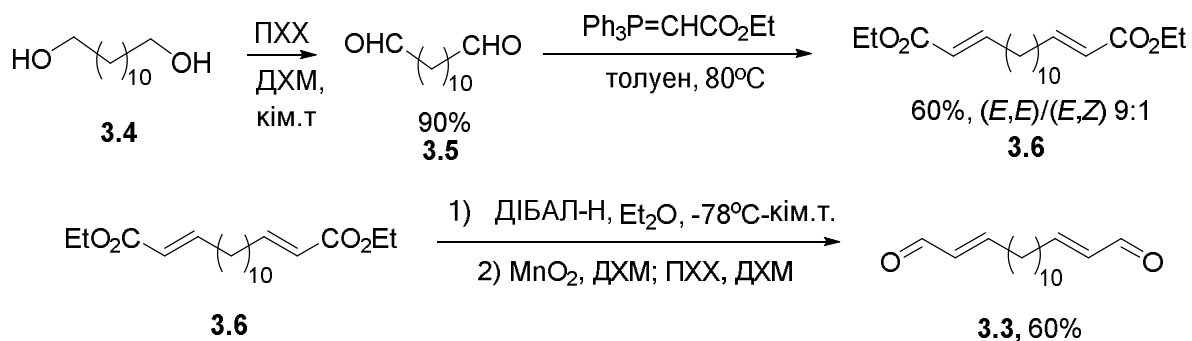


Схема 3.1. Синтез біс-еналю **3.3** виходячи з 1,12-додекандіолу **3.4**

На першій стадії вихідний 1,12-додекандіол **3.4** окиснено до 1,12-додекандіалю **3.5** за допомогою піридиній хлорохромату (ПХХ). Реакція останнього з ілідом Фосфору та розділення суміші стереоізомерів приводить до (*E,E*)-дієстеру **3.6** з виходом 54%. Після послідовного відновлення/окиснення дієстеру **3.6** біс-еналь **3.3** було виділено з виходом 60%.

Реакція біс-альдегіду **3.3** з ТІПС-ацетиленом **2.20** в умовах реакції Пу (з використанням системи  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/(S)\text{-BINOL}$ ) приводить до (*R,R*)-**3.7** з виходом 60%. Зняття триізопропілсилільного захисту дозволяє отримати (*R,R*)-**3.1** з 90% виходом:

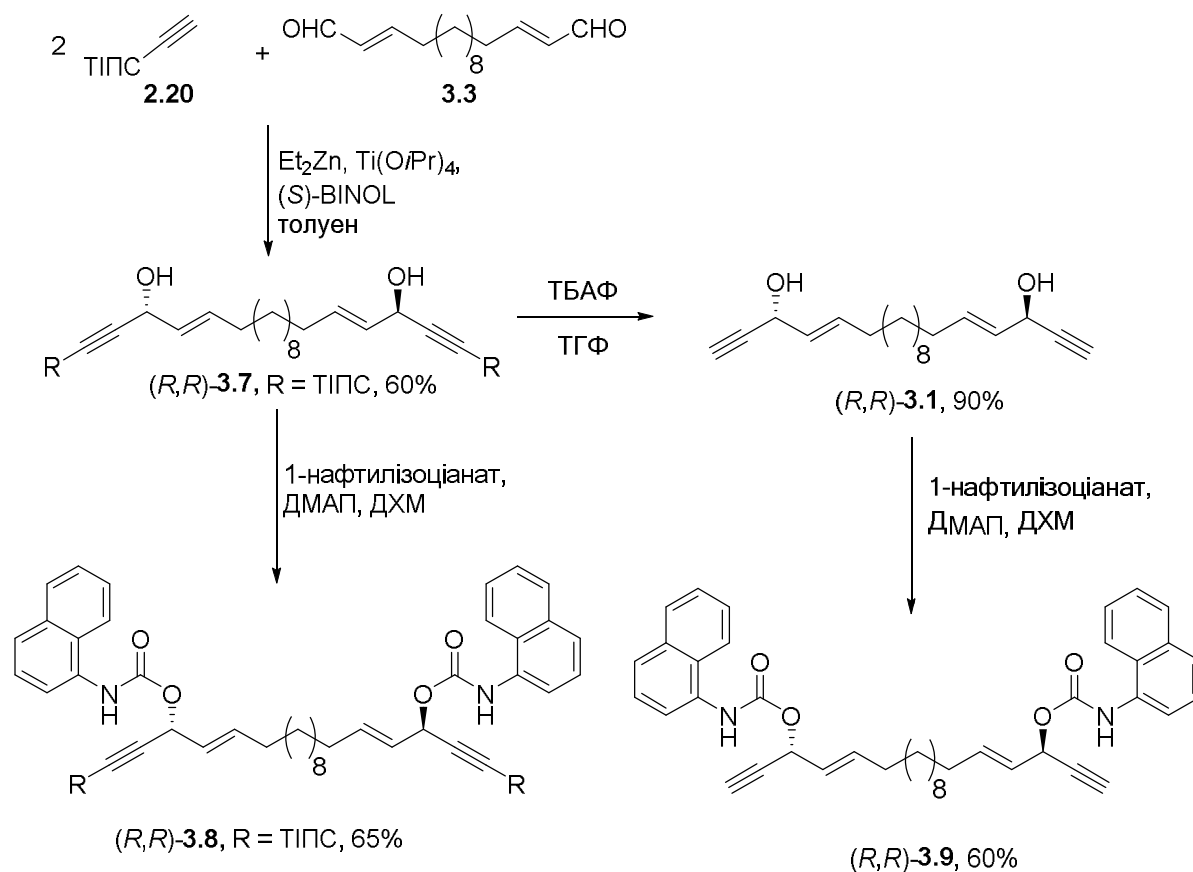


Схема 3.2. Синтез енантіозбагачених  $C_2$ -симетричних **3.1**, **3.7**, **3.8**, **3.9**

Для визначення стереоізомерного складу зразку (*R,R*)-**3.7** ми отримали статистичну суміш трьох стереоізомерів (*d/l/мезо*) реакцією діальдегіду **3.3** з літій триізопропілацетиленідом. Перетворення стереоізомерної суміші

ТПС-захищених спиртів на відповідну суміш 1-нафтилкарбаматів (**3.8**), на жаль, не дозволило провести аналіз через неможливість знайти умови розділення. Проте, статистична суміш *d/l/мезо* (0.25:0.25:0.5) десилільованих біс-карбаматів (**3.9**) може бути розділена за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії на хіральной фазі (колонка Chiralpak IA-3  $\mu\text{m}$ ). Аналогічний аналіз стереозбагаченої суміші (*R,R*)-**3.9** отриманої за допомогою методу Пу з (*S*)-BINOL, як хіральним індуктором, показав енантімерний надлишок 94% для мажорного (*R,R*)-ізомеру та присутність еквімолярної кількості *мезо*-стереоізомеру ((*R,R*)/(*S,S*)/*мезо* = 48.7:1.4:49.9) (Рис. 3.2):

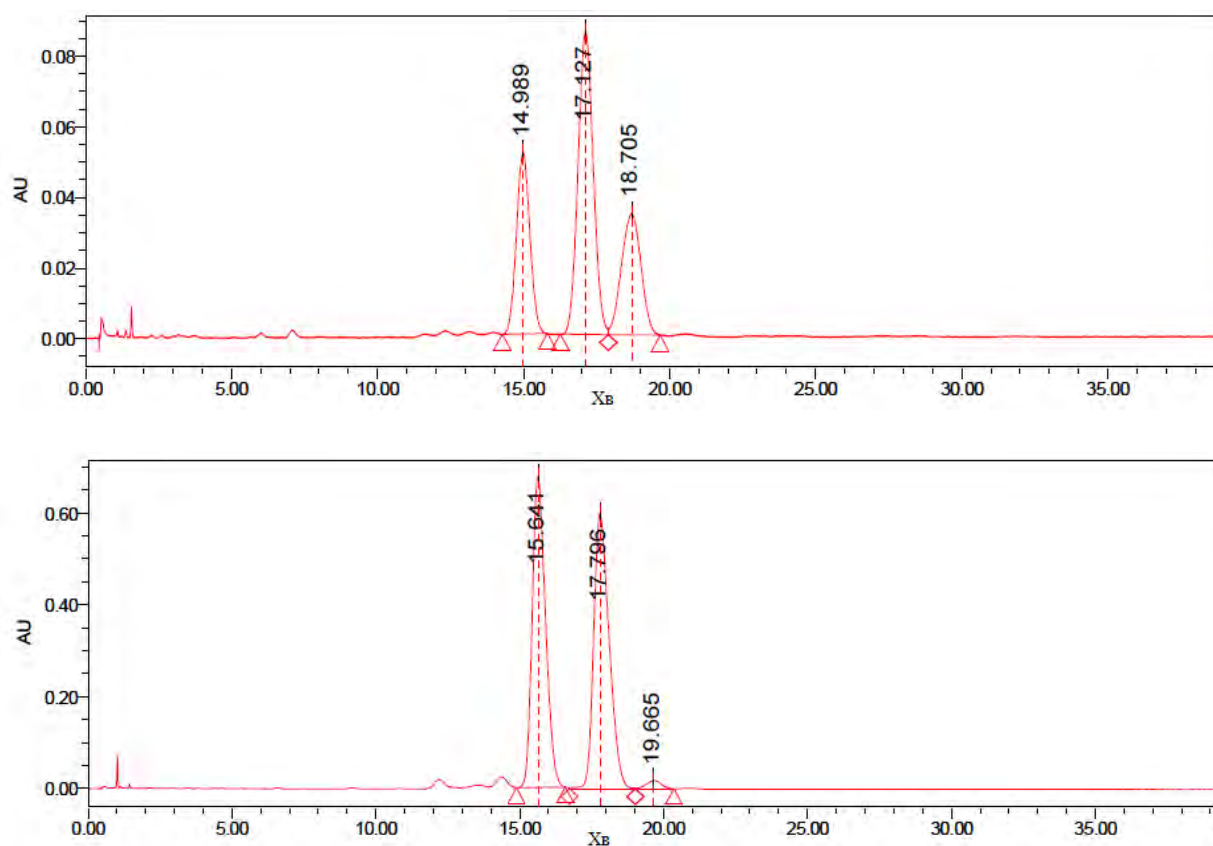


Рис.3.2.Хіральний аналіз статистичної суміші карбаматів **3.9** та (*R,R*)-**3.9** (ChiralpakIA-3 (4.6x100 мм), СК CO<sub>2</sub> + 25% MeOH, 2.7 мл/хв, 40 °С, 130 бар, УФ (220 нм)  $t_R$  (*R,R*) = 15.0 хв,  $t_R$  (*S,S*) = 18.7 хв,  $t_R$  (*мезо*) = 17.1 хв)

Підвищений вміст *мезо*-ізомеру може бути пояснений за рахунок впливу конфігурації хірального центру з гідроксильною групою в продукті моноприєднання на конфігурацію другого асиметричного центру.

Наступним етапом став синтез «дегідроаналогів» природної сполуки **3.2**. Метод Каррейра, що застосовувався для енантіоселективного синтезу простих діалкінілкарбінолів [110] було використано для отримання  $C_2$ -симетричних «дегідроаналогів». Як модельний субстрат нами було обрано комерційно доступний 1,9-декадіін (**3.10**). Вихідний діін **3.11** синтезовано в три стадії виходячи з 1,10-декандіолу **1.28**, що включають нуклеофільне заміщення гідроксильної групи на атом бром, заміщення бром на триметилсилілетин-залишок та зняття силільного захисту, з загальним виходом 48% (Схема 3.3):

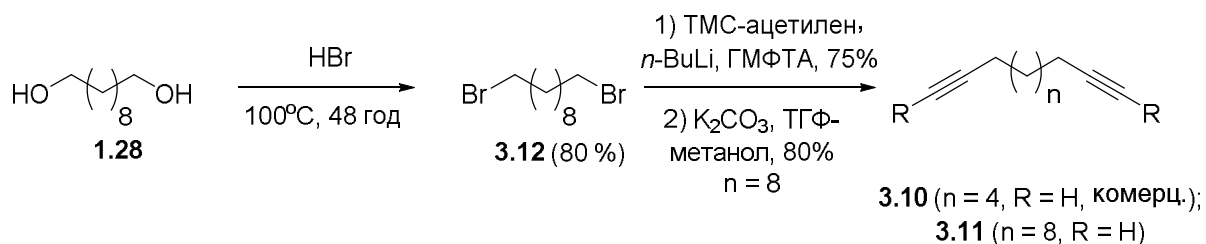


Схема 3.3. Трьохстадійний синтез діїну **3.11**

Обробка діїнів **3.10** і **3.11** цинк трифлатом та триетиламіном у присутності (–)-N-метилефедрину, як асиметричного індуктору, в дихлорометані з послідовним додаванням іналю **2.7** приводить до біс-продуктів (*R,R*)-**3.13** і (*R,R*)-**3.14** з виходом 85% (Схема 3.4). Отримані діюли було десилільовано до продуктів (*S,S*)-**3.2a** і (*S,S*)-**3.2b** з виходом 75 та 80%. Аналогічно (*R,R*)-**3.2a** і (*R,R*)-**3.2b** було отримано з використанням (+)-NME, як хірального індуктору, та наступним десилілюванням.

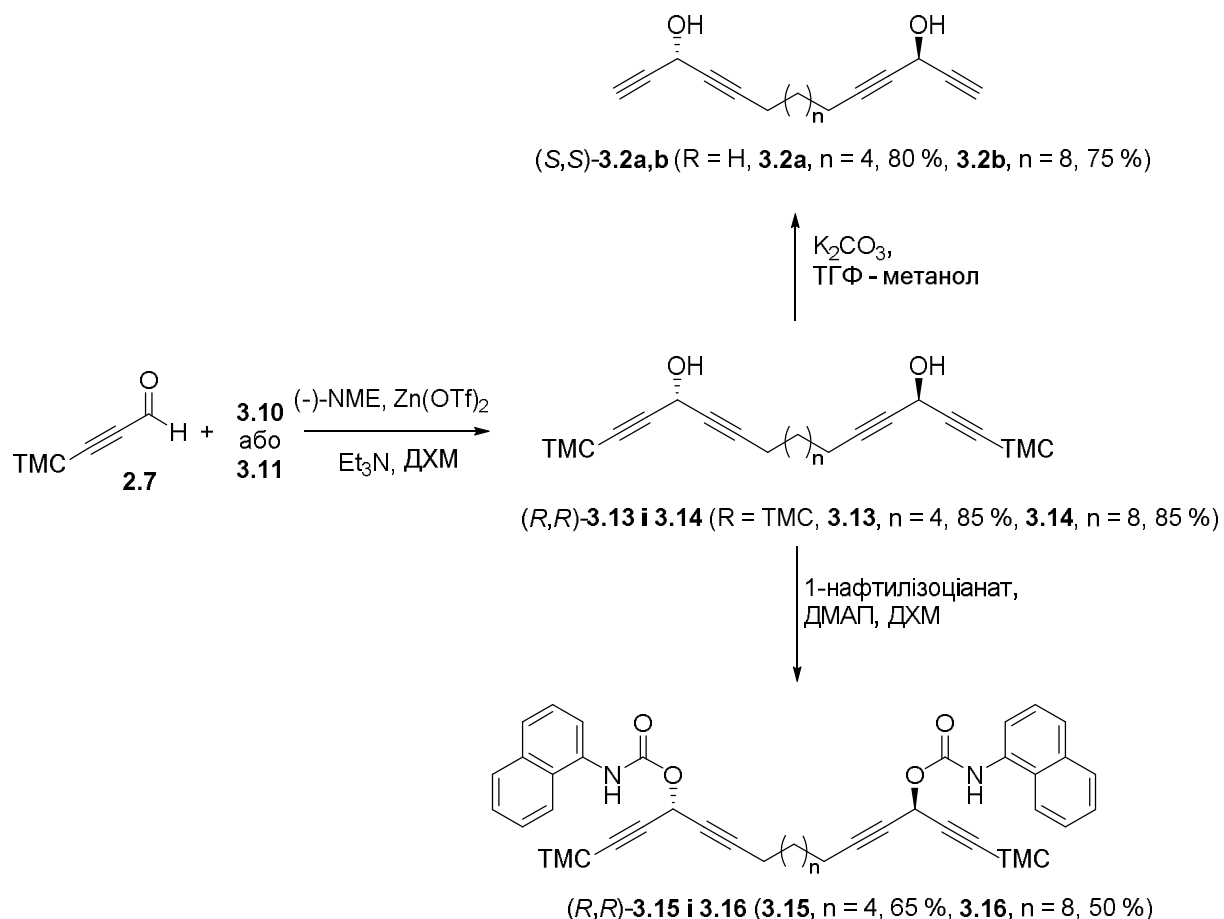


Схема 3.4. Синтез «дегідроаналогів» **3.2a,b** природньої сполуки **3.1**

Для визначення стереоселективності подвійної реакції Каррейра біс-продукти *(R,R)*-**3.13** і *(R,R)*-**3.14** було перетворено в 1-нафтилкарбамати *(R,R)*-**3.15** і *(R,R)*-**3.16** (Схема 3.4). Використання суперкритичної хіральної хроматографії дозволило встановити енантімерний надлишок для *(S,S)*-**3.15** – 78% і співвідношення *dl*/*мезо* як 62:38 (Рис.3.3). У випадку ж *(R,R)*-**3.16** енантімерний надлишок виявився 76%, проте співвідношення *dl*/*мезо* 77:23 було вищим (Рис.3.4):

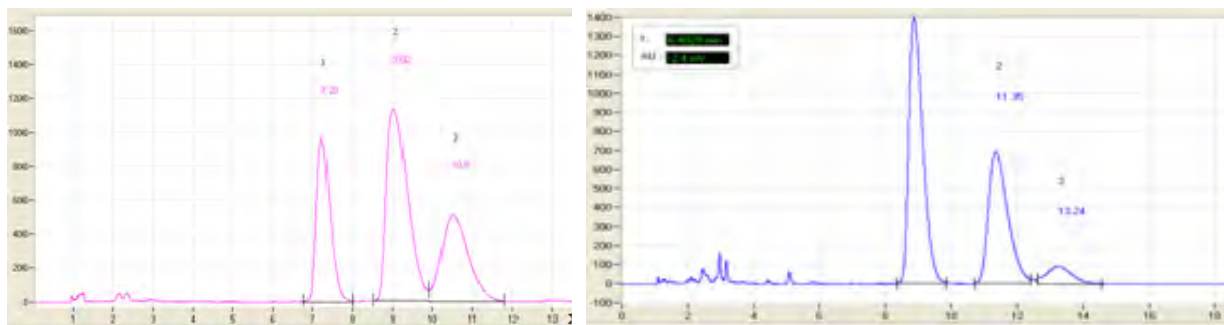


Рис 3.3. Хіральний аналіз статистичної суміші карбаматів **3.15** та  $(R,R)$ -**3.15** (Chiralpak AD-H  $5\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 20% MeOH, 4 мл/хв, 35 °С, 110 бар, УФ 220 нм),  $t_R(R,R) = 10.5$  хв,  $t_R(S,S) = 7.2$  хв,  $t_R(\text{мезо}) = 9.0$  хв

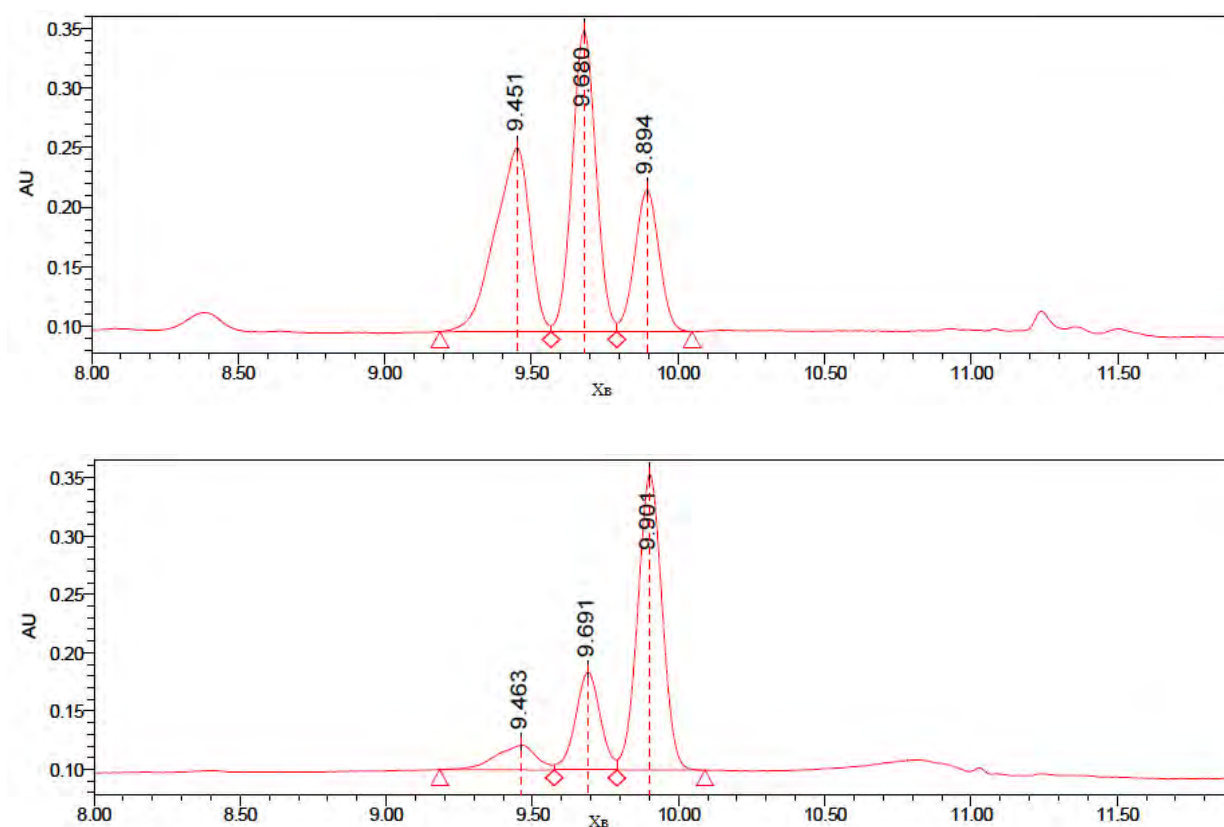


Рис. 3.4. Хіральний аналіз статистичної суміші карбаматів **3.16** та  $(R,R)$ -**3.16** (Chiralpak IC-3 (4.6x100 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 20% MeOH, 2.5 мл/хв, 35 °С, 130 бар, УФ 220 нм),  $t_R(R,R) = 9.9$  хв,  $t_R(S,S) = 9.4$  хв,  $t_R(\text{мезо}) = 9.7$  хв

Базуючись на попередніх дослідженнях можна зробити висновок, що абсолютна конфігурація продукту при використанні (–)-NME є (*R,R*). Рентгеноструктурні дослідження (РСД) також дозволили підтвердити  $C_2$ -симетричну структуру сполуки (*S,S*)-**3.2b**, проте встановити абсолютну конфігурацію не вдалося (Рис.3.5):

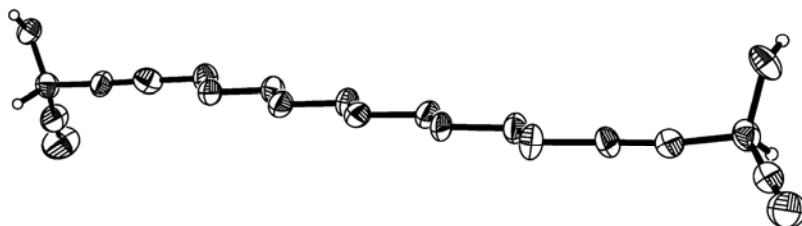


Рис. 3.5. Молекулярна будова сполуки (*S,S*)- **3.2b** за даними РСД

Як і у випадку **3.7**, відносно велика кількість *мезо*-ізомеру у випадках **3.13**, **3.14** може бути пояснена впливом конфігурації асиметричного центру продукту моноприєднання на конфігурацію другого центру. Зменшення співвідношення *dl/мезо* зі збільшенням довжини лінкера між потрійними зв'язками підтверджує дану гіпотезу (*dl/мезо* 62:38 для **3.13** порівняно *dl/мезо* 84:16 для **3.14**). У випадку «дегідроаналогів» співвідношення *dl/мезо* для **3.14** (84:16) більше, ніж аналогічне для сполуки **3.7** (50:50, Рис.3.2), що пояснюється використанням двох різних підходів для формування діалкінілкарбінольних фрагментів.

Для можливості порівняння рівня цитотоксичної активності *мезо*-**3.2b** з енантіомерами (*R,R*)-**3.2b** та (*S,S*)-**3.2b** нами було отримано *мезо*-**3.2b** у дві стадії. Так, моноприєднання триметилсилілпропіоналю **2.7** до діїну **3.11** у присутності (–)-NME дозволило отримати моно-адукт (*R*)-**3.17** з виходом 85% (Схема 3.5), а перетворення його в 1-нафтилкарбамат **3.18** дозволило, в свою чергу, визначити енантіомерний надлишок (95% ee) за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії на хіральной фазі (Рис.3.6):



Послідовне приєднання триметилсилілпропіоналю **2.7** у присутності (+)-NME приводить до *мезо*-**3.14** з виходом 70% (Схема 3.5). Аналіз стереоізомерного складу *біс*-карбамату *мезо*-**3.16** показав співвідношення *dl/мезо* = 11:89. Виходячи з даного співвідношення діастереомерний надлишок на другій стадії складає 82%. Зняття триметилсилільного захисту дозволяє отримати цільовий діол *мезо*-**3.2b** з виходом 70%:

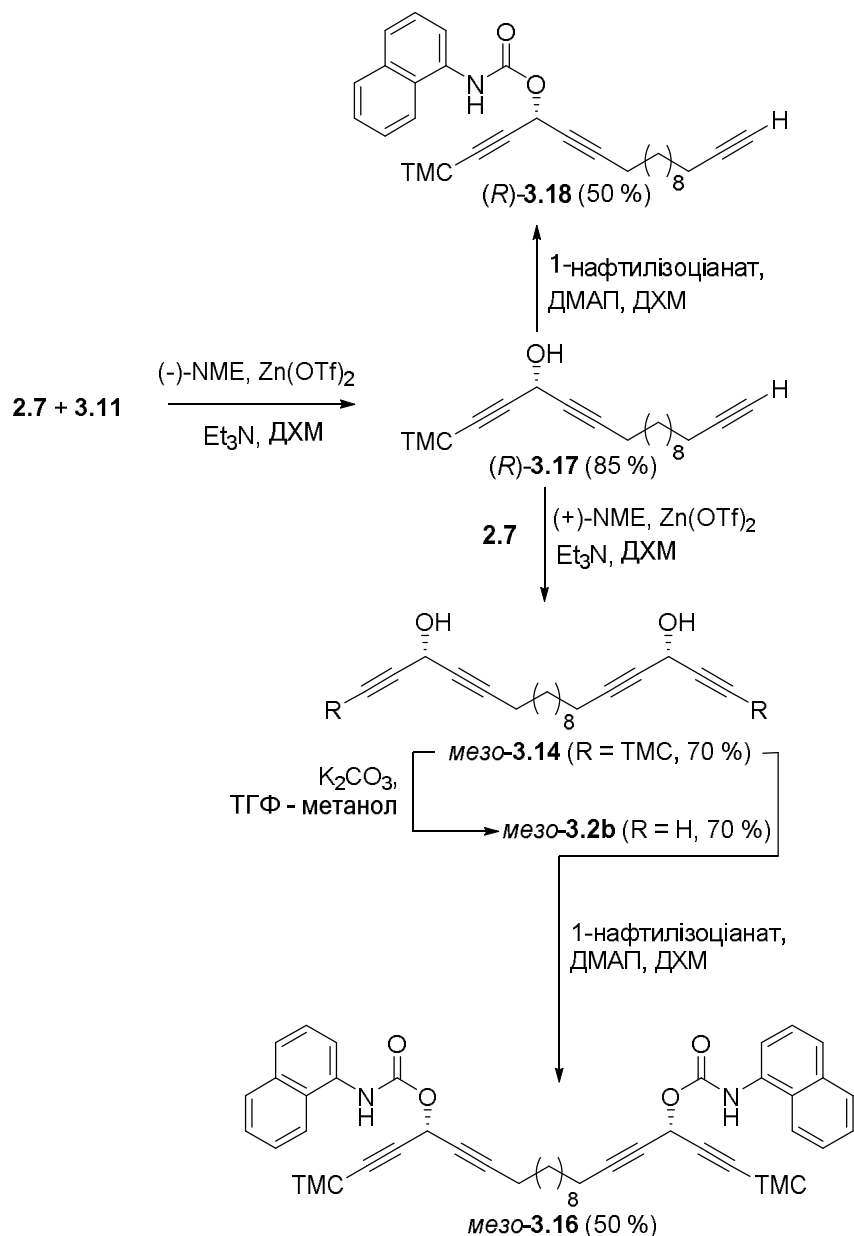
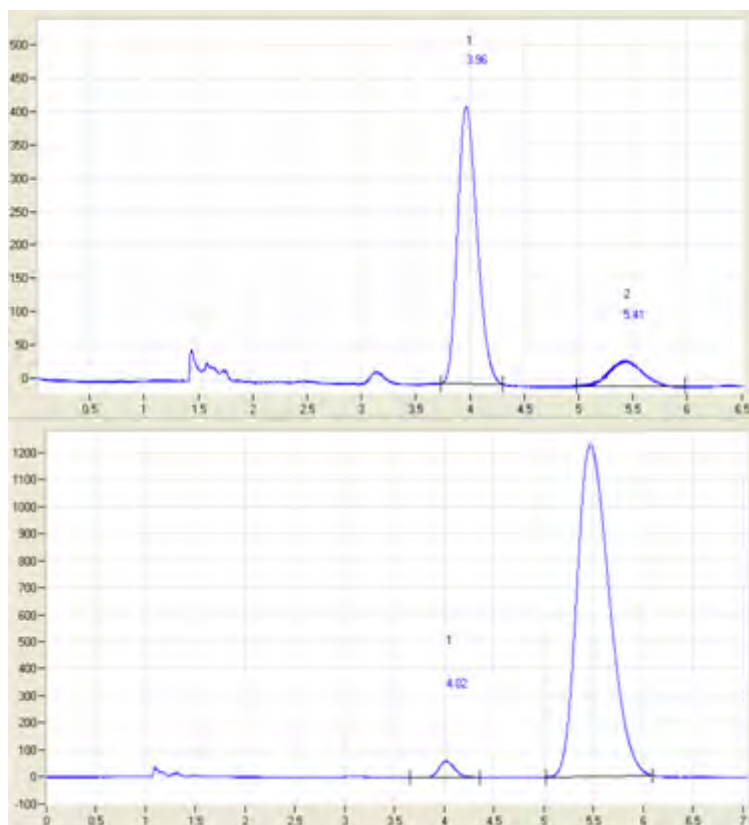


Схема 3.5. Синтез *мезо*-**3.2**, *мезо*-**3.14**, *мезо*-**3.16**, *(R)*-**3.17**, *(R)*-**3.18**



Хв

Рис. 3.6. Хіральний аналіз суміші карбаматів (*R*)-**3.18** і (*S*)-**3.18** та(*R*)-**3.18** (AD-H 5  $\mu$ m (4.6x250 мм), СК CO<sub>2</sub> + 10% MeOH, 4 мл/хв, 40 °С, 150 бар, УФ 220 нм),  $t_R$  (*R*) = 5.4 хв,  $t_R$  (*S*) = 4.0 хв

### Висновки розділу:

- проведено перший асиметричний синтез природного  $C_2$ -симетричного ААК з використанням методології Пу;
- синтезовано «дегідро»-аналоги природного ААК ( $C_2$ -симетричні ДАК) за допомогою модифікованої реакції Каррейра;
- встановлено стереохімічний склад синтезованих сумішей ААК і ДАК, знайдено вплив конфігурації одного асиметричного центру на конфігурацію іншого, що утворюється в процесі реакції, що підтверджується підвищеним вмістом *мезо*-форми;
- використано постадійний метод приєднання Каррейра для синтезу *мезо*- $C_2$ -симетричного ДАК.

## РОЗДІЛ 4

### СИНТЕЗ АЛКЕНІЛ- ТА БУТА-1,3-ДІНІЛ

### АЛКЕНІЛКАРБІНОЛІВ

Сполуки, що містять два спряжені потрійні зв'язки, часто зустрічаються серед алкінілкарбінолів виділених з природних джерел. Як приклад можна навести стронжілодіол А, панаксінол і панаксітріол [24] (Рис.4.1.). Панаксінол і панаксітріол проявляють виражену цитотоксичну активність проти деяких ліній ракових клітин [5, 6]:

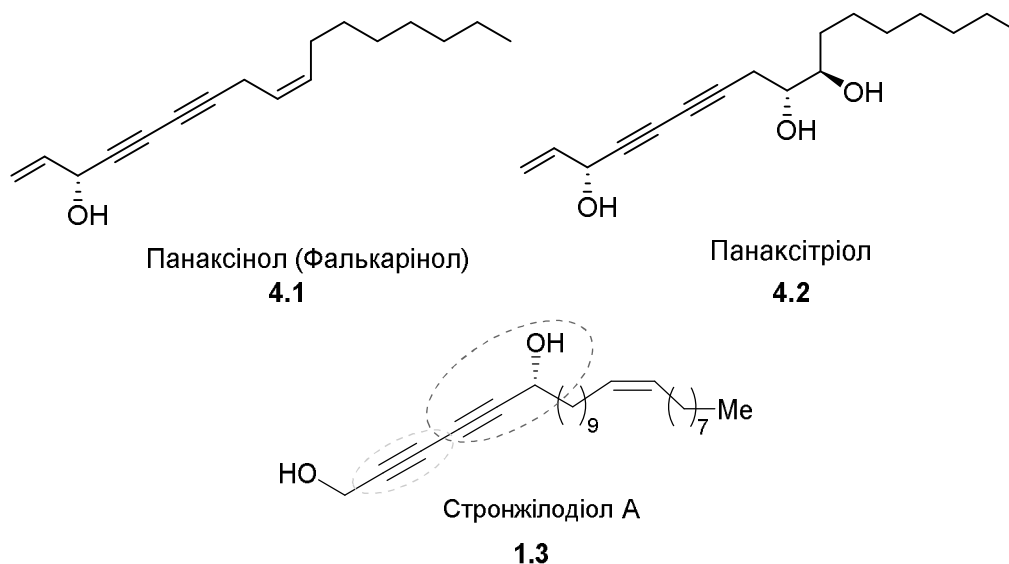


Рис 4.1. Структура панаксінолу, панаксітріолу та стронжілодіолу А

Послідовне збільшення довжини «ненасиченості», а саме перехід від одного кратного зв'язку до двох кумульованих або спряжених зв'язків дозволяє отримати ряд нових типів фармакофорів, серед яких – «дегідро»-аналог природного фармакофору, знайденного в панаксінолі та панаксітріолі (Схема 4.1):

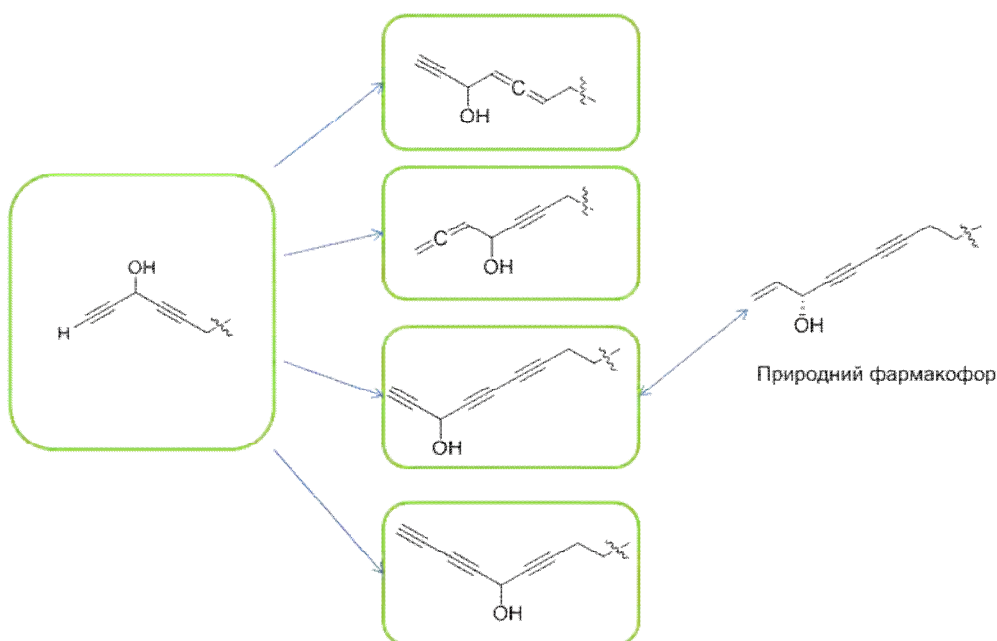
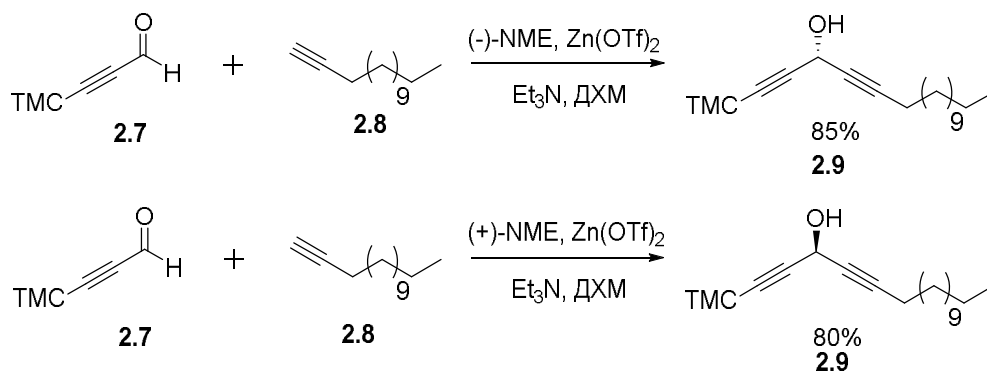


Схема 4.1. Структурний аналіз та вибір модельних структур

Для дослідження зв'язку структура-активність в даному ряді сполук нами було вирішено синтезувати чотири модельні сполуки, що відображають основні структурні особливості відповідних фармакофорів (Схема 4.1).

Синтез алленіалкінілкарбінолу, з алленовим фрагментом в термінальному положенні, було виконано за допомогою реакції гомологізації Ма [115], що полягає у приєднанні формальдегіду до термінального алкіну з наступною дегідратацією. Вихідні діалкінілкарбіноли було синтезовано за модифікованою реакцією Каррейра з виходом 80-85% та 91-92% (Схема 4.2):



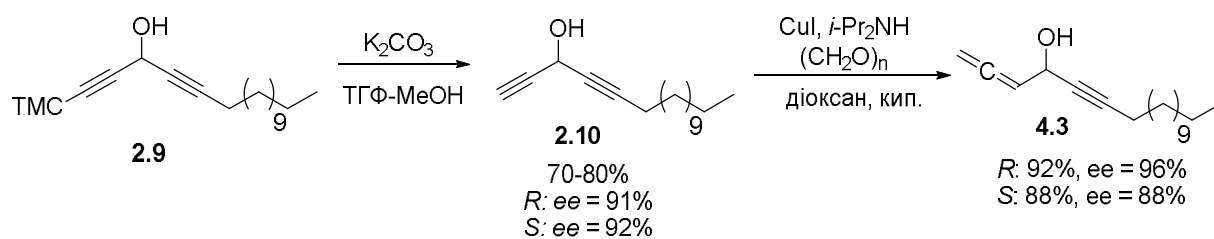


Схема 4.2. Синтез вихідних діалкінілкарбінолів за реакцією Каррейра та їх гомологізація у відповідні алленоли

Енантімерний надлишок синтезованих алленіалкінілкарбінолів було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі.

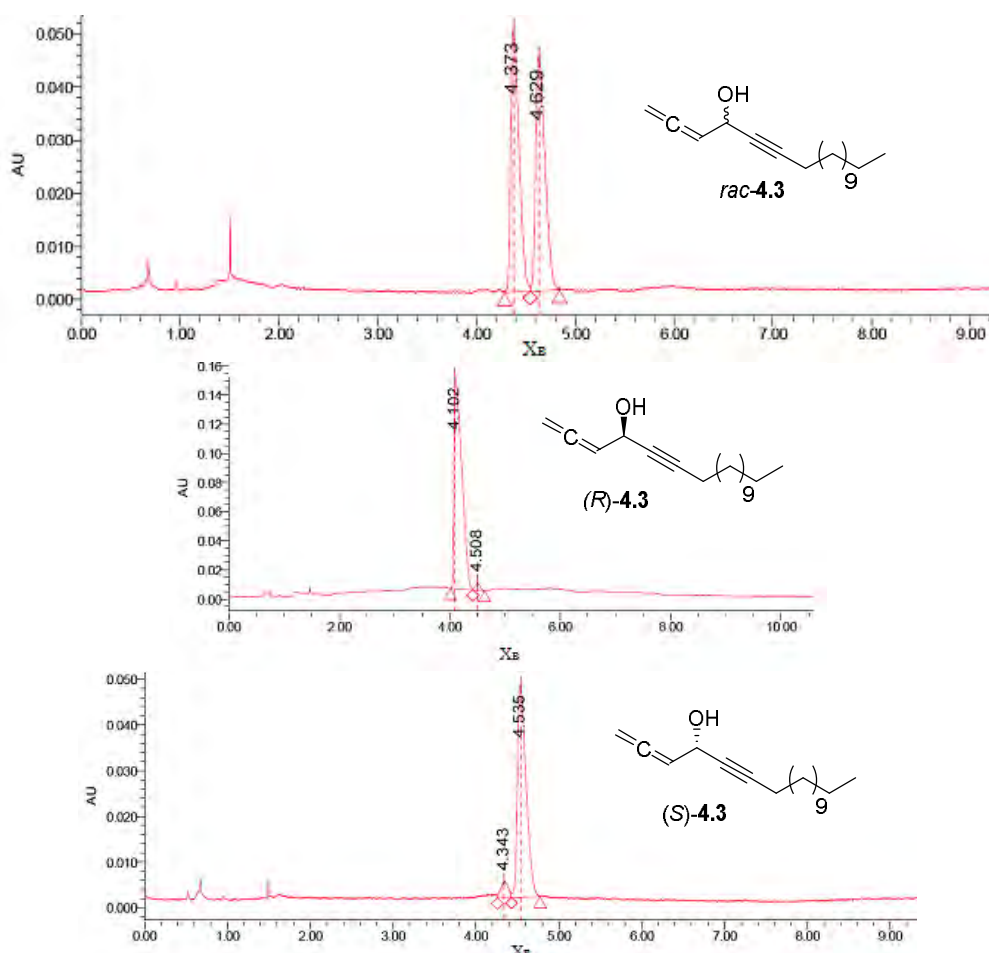


Рис. 4.2. Хіральний аналіз *rac*-, (*R*)- і (*S*)-4.3 Chiralpak IC-3 (4.6x100 mm), СК CO<sub>2</sub> + 3% ацетонітрил, 2 мл/хв, 35 °C, 130 бар, УФ 210 нм),  $t_R$  (*R*) = 4.3 хв,  $t_R$  (*S*) = 4.5 хв

Синтез аналогу з алленільним фрагментом в середині ланцюга є більш складним, в першу чергу за наявності двох хіральних елементів у молекулі, а саме хірального центру та хіральної осі, тому було вирішено отримати суміш діастереомерів та провести визначення рівня біологічної активності для суміші, і в залежності від результатів останнього проводити синтез енантіо- і діастереозбагачених зразків.

Діастереомерну суміш було отримано за допомогою протоколу Ма [116], реакцією триізопропілсиліл захищеного діалкінілкарбінолу **4.5** з 1-нонаналем у присутності цинк броміду і дифенілпролінолу. Після реакції десилілювання алкінілалленілкарбінол **4.6** було отримано з виходом 75% за двома стадіями як суміші діастереомерів.

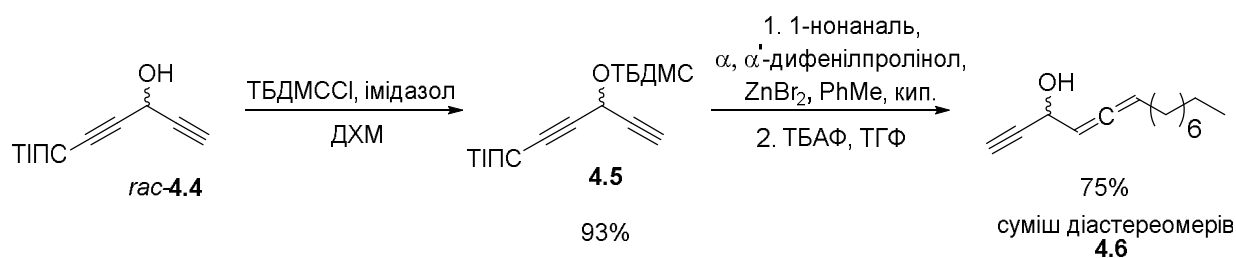


Схема 4.3. Синтез суміші діастереомерів **4.6**

Для синтезу фармакофору, що містить у своїй будові фрагмент бута-1,3-дііну, ми обрали ключовою реакцію Кадіо-Ходкевича. Метод дозволяє отримати обидва ізомери фармакофору (з термінальним і інтернальним положенням бута-1,3-діінового фрагменту). Крім цього, в процесі реакції асиметричний центр лишається не задіяним, що дозволяє використати енантіомерно збагачені вихідні алкінілкарбіноли для синтезу енантіомерно чистих продуктів. Для перевірки можливостей синтезу бута-1,3-дііналкенілкарбінолів нами було проведено реакцію Кадіо-Ходкевича з вихідними рацемічними сполуками **2.10** і **4.4** (Схема 4.4). Сполучення за Кадіо-Ходкевичем дозволило отримати обидва

триізопропілсилілзахисених бута-1,3-дііналкінілкарбіноли **4.8** і **4.10** з виходами 87 і 57%, відповідно:

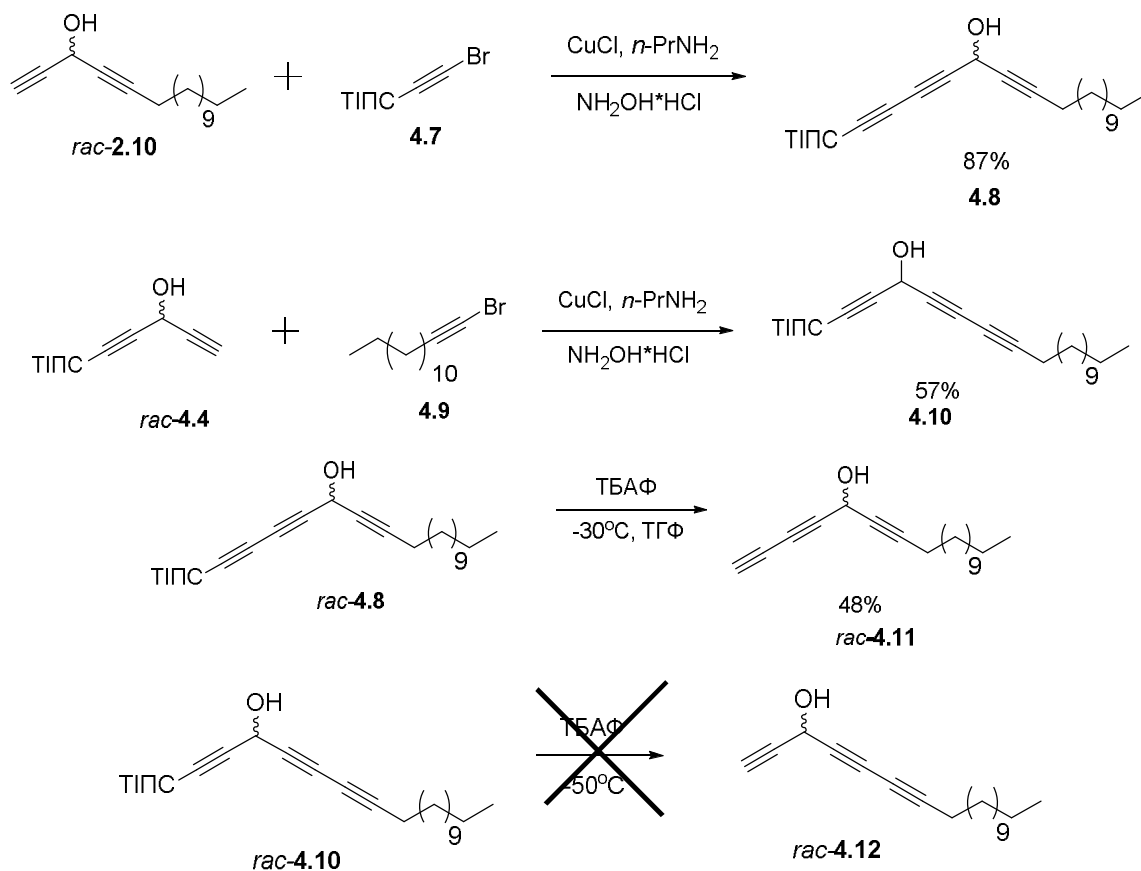


Схема 4.4. Синтез бута-1,4-діінів *rac*-4.11 і *rac*-4.12

Зняти триізопропілсилільний захист нам вдалося лише у випадку суміші **4.8**, при проведенні реакції з **4.10** навіть при  $-50^\circ\text{C}$  продукт ізолювати не вдалося. Тому алкенілбута-1,3-діінілкарбінол **4.12** було синтезовано іншим методом (приєднання етинілмагнійброміду до відповідного алкілбута-1,3-дііналю **4.15**) з виходом 45%. Вихідний дііналь **4.15** було синтезовано у дві стадії, що включають реакцію поєднання за Кадіо-Ходкевичем пропаргілового спирту **4.13** і 1-бromo-1-тетрадецину **4.9** та окиснення відповідного спирту **4.14** за допомогою  $\text{MnO}_2$  (Схема 4.5):

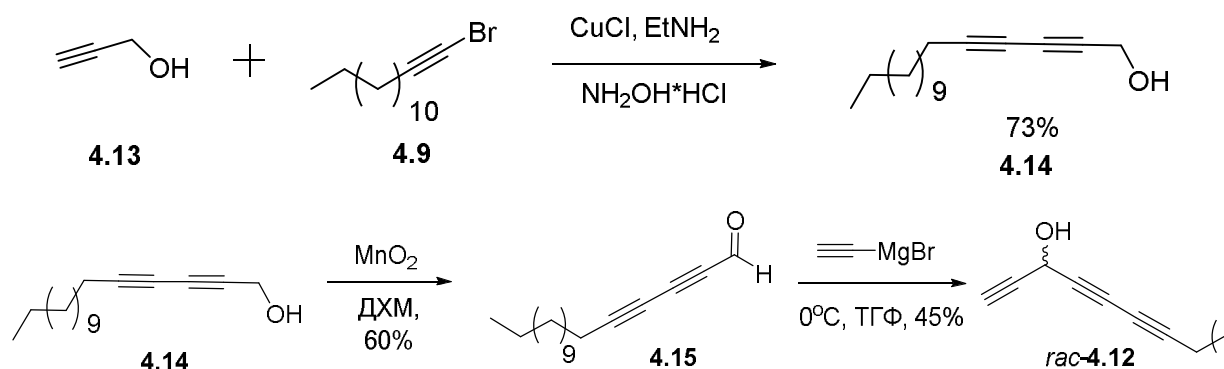
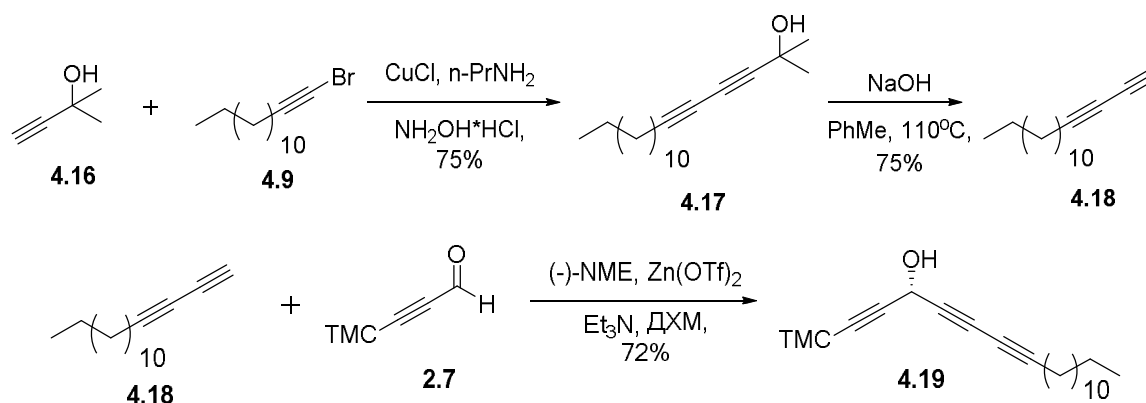


Схема 4.5. Синтез бута-1,4-діїну *rac*-4.12 з інтернальним положенням спряжених потрійних зв'язків

Оскільки, триметилсилільна група є більш лабільною і може бути знята в м'якіших умовах, ніж триізопропілсилільна, у випадку асиметричного синтезу алкінілбута-1,3-дінілкарбінолу нами було обрано метод Каррейра, що дозволяє отримати енантімерно збагачений алкенілкарбінол захищений триметилсилільною групою. Вихідний тетрадецинілбута-1,3-діін 4.18 було синтезовано у дві стадії виходячи з 1-бromo-1-тетрадецину 4.9 і 2-метил-3-бутин-2-олу 4.16 з загальним виходом 56% (Схема 4.6):





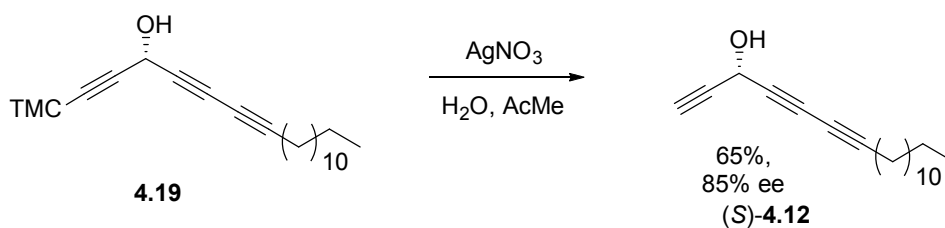


Схема 4.6. Асиметричний синтез бута-1,3-діїну (S)-4.12

Реакція Каррейра та послідовне зняття триметилсилільного захисту приводять до бажаного продукту (S)-4.12 з виходом 47% за двома стадіями. Енантімерний надлишок 85 % було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії на хіральний фазі (Рис. 4.3):

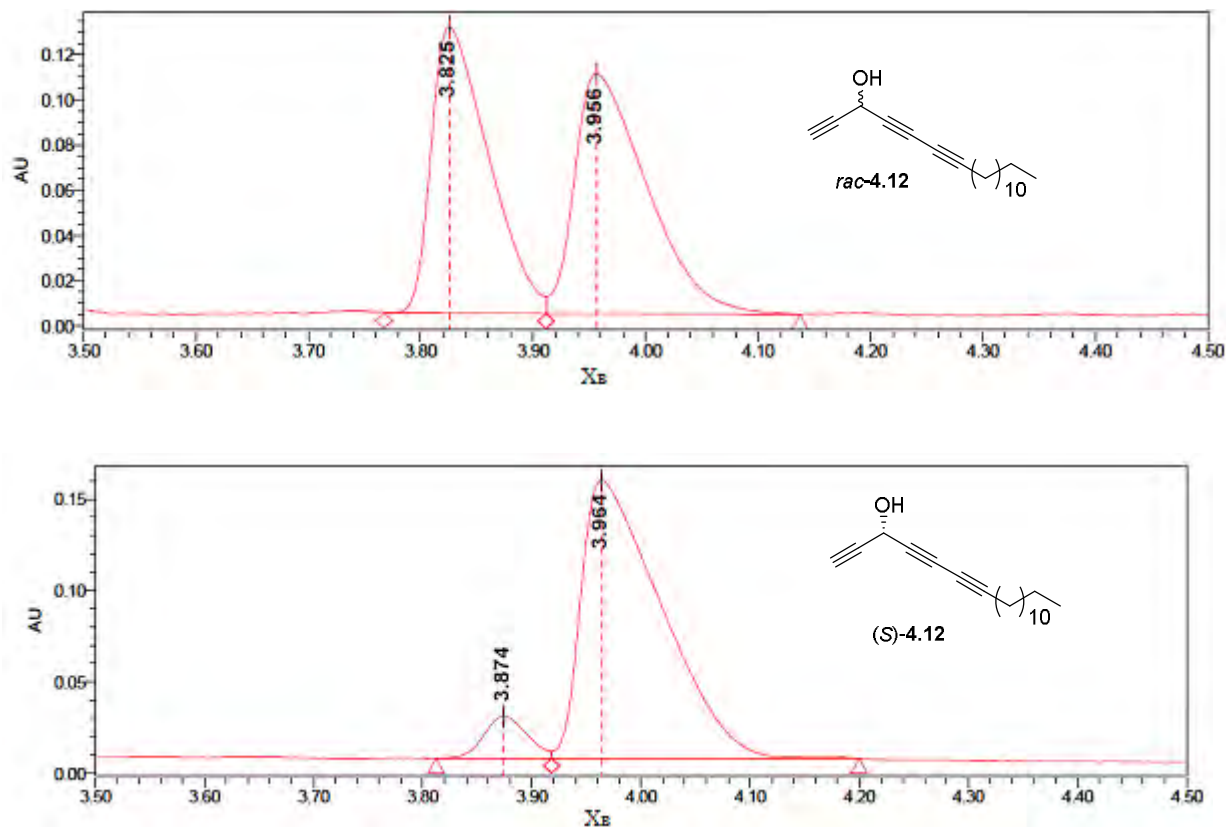


Рис. 4.3. Хіральний аналіз *rac*, (S)-4.12

Chiralpak IA-3 (4.6x100 mm), СК CO<sub>2</sub> + 10% метанол, 2 мл/хв, 35 °С, 130 бар, УФ 210 нм)

$$t_R (R) = 3.8 \text{ хв}, t_R (S) = 3.9 \text{ хв}$$

**Висновки розділу:**

- проведено систематичну структурну варіацію кількості і положення кратних зв'язків, один з потрібних зв'язків замінено на алілійний або на бута-1,3-дієнільний фрагмент, встановлено стереохімічний склад синтезованих сполук;
- використано реакцію приєднання Каррейра для синтезу бута-1,3-дііналкінілкарбінолу **4.12** та вперше отримано його у енантіо збагаченій формі.

## РОЗДІЛ 5

### СИНТЕЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ МІТОК

Речовини, що містять у своєму складі флуоресцентні групи широко застосовуються на первинній стадії визначення біологічної мішені. Мічення (маркування) дозволяє встановити місця найбільшої концентрації досліджуваної сполуки, що в свою чергу допомагає зробити певні припущення щодо механізму дії. Наприклад, якщо ми спостерігаємо високу ступінь концентрації флуоресцентної речовини у мембрані та практично повну її відсутність у цитоплазмі клітини, можна говорити, що активність пов'язана або зі специфічним зв'язуванням з G-білками, або з контролерами йонних каналів, або з «рецепторами смерті» та ін., тобто мішень знаходиться у клітинній мембрані.

Одним із найбільш розповсюджених методів мічення біологічно активних молекул є реакція 1,3-циклоприєднання азидів до алкінів каталізована йонами купруму [117]. Для проведення реакції в складі молекули має бути вільний термінальний потрійний зв'язок, який реагує з органічним азидом у присутності іонів міді з утворенням 1,4-заміщених триазолів. Оскільки, реакція проходить за м'яких умов, кількість субстратів, що може бути введена у реакцію є досить широкою.

Для визначення можливої біологічної мішені нами було синтезовано ряд сполук, що зв'язані з флуорофорами через триазольний цикл. У якості флуорофорів було обрано відомі флуоресцентні мітки, а саме 7-гідроксикумарин, 4-нітробензоксидіазол (НБД) та заміщений «BODIPY», всі вони містять у своїй структурі азидну групу, що дозволяло провести купрум-каталізовану реакцію циклоприєднання. Синтез фрагменту з термінальним подвійним зв'язком було виконано за реакцією Каррейра

відповідного  $\alpha,\omega$ -діїну **3.11** з 3-триізопропілсилілпропін-1-алем **5.1** у присутності (-)-N-метилефедрину як асиметричного індуктору (Схема 5.1):

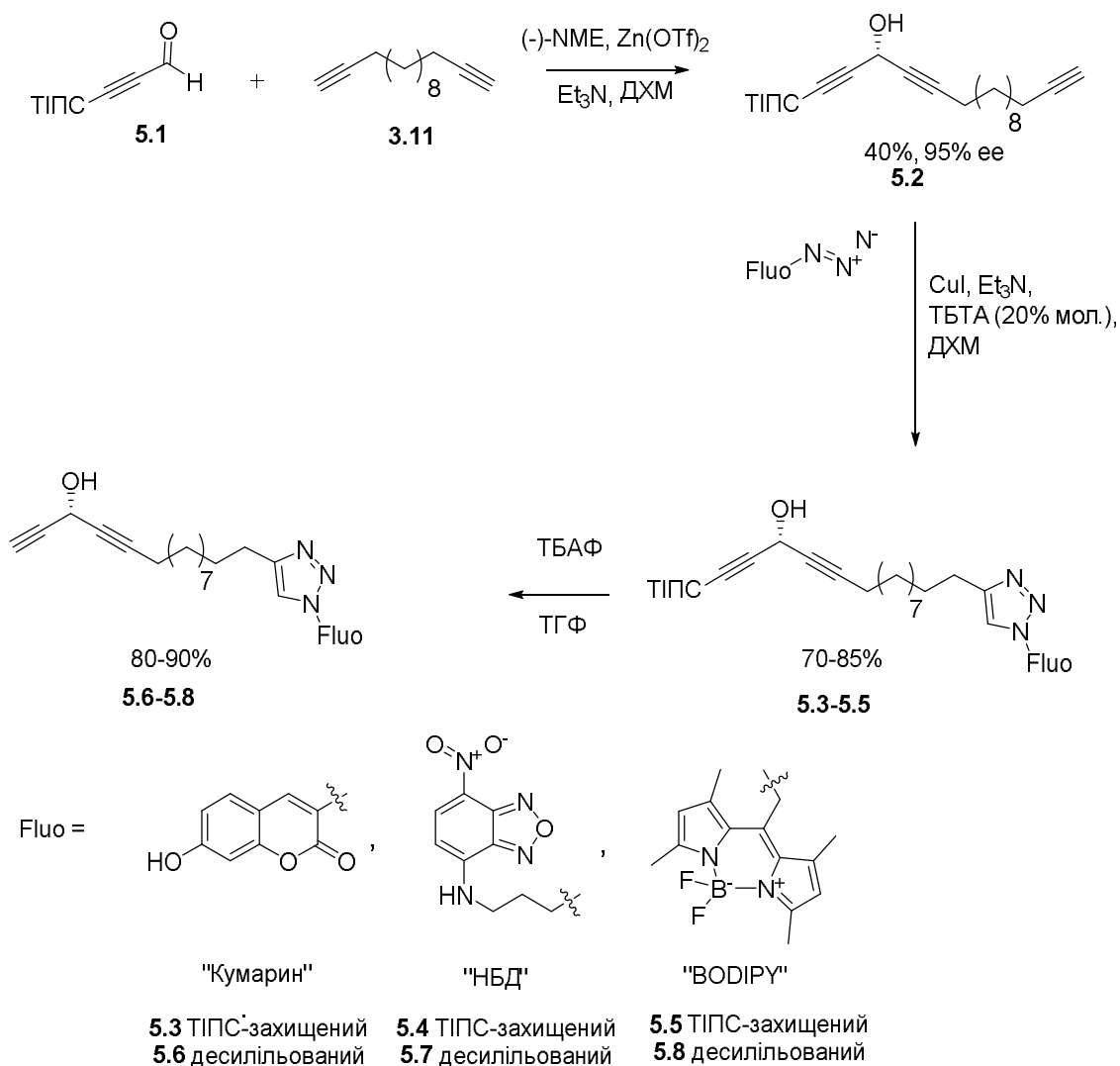


Схема 5.1. Синтез мічених флуоресцентними мітками алкінілкарбінолів для попереднього визначення можливої біологічної мішені

Енантімерний надлишок у продукті реакції Каррейра було визначено за допомогою суперкритичної флюїдної хроматографії відповідного карбамату **5.9** на хіральній фазі з використанням колонки ІА-3 (Рис.5.1):

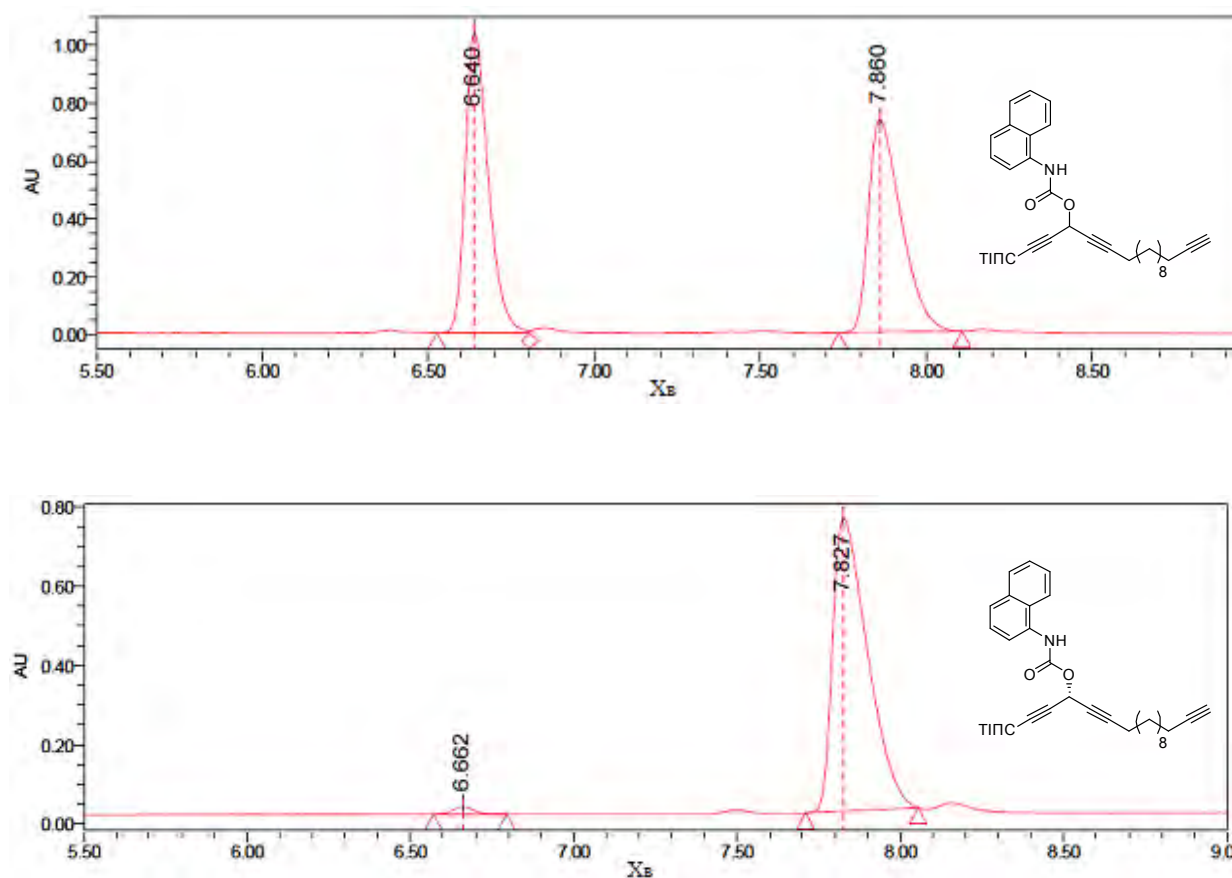


Рис. 5.1. Хіральний аналіз карбаматів *rac*-**5.9**, (*R*)-**5.9**. Chiralpak IA-3  $\mu\text{m}$  (4.6 x 100 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 10% MeOH, 2,5 мл/хв, 35 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (*R*) = 6.7 хв і  $t_R$  (*S*) = 7.8 хв, ee (*S*)= 97%

Реакція продукту моно-приєднання **5.2** з азидами, що містять у своїй структурі флуорофор у присутності купрум (І) йодиду та *трис*-(бензилтриазолілметил)аміну (ТБТА) дозволяє отримати продукти приєднання **5.3-5.5** з виходом 70-85%, зняття триізопропілсилільного захисту приводить до цільових мічених молекул **5.6-5.8** з виходом 80-90% (Схема 5.1).

Первинні тести з лінією клітин НСТ116 показали специфічне мічення ліпідних везикул у випадку кон'югату з «BODIPY», що обумовлено перш

за все природою «BODIPY». У випадку з «Кумарином» та «НБД» нами була зафіксована помітна концентрація мічених молекул у області ендоплазматичного ретикулуму (Рис. 5.2). Умови: концентрація “мічених” молекул 1  $\mu\text{M}$ , інкубація при + 37°C протягом 30 хв, конфокальний флуоресцентний мікроскоп, біфотонне збудження (для піренового кон’югату – 720 нм, для кумаринового – 790 нм), лазерне збудження у видимій області світла (для «НБД» - 458 нм і для «BODIPY» - 488 нм відповідно):

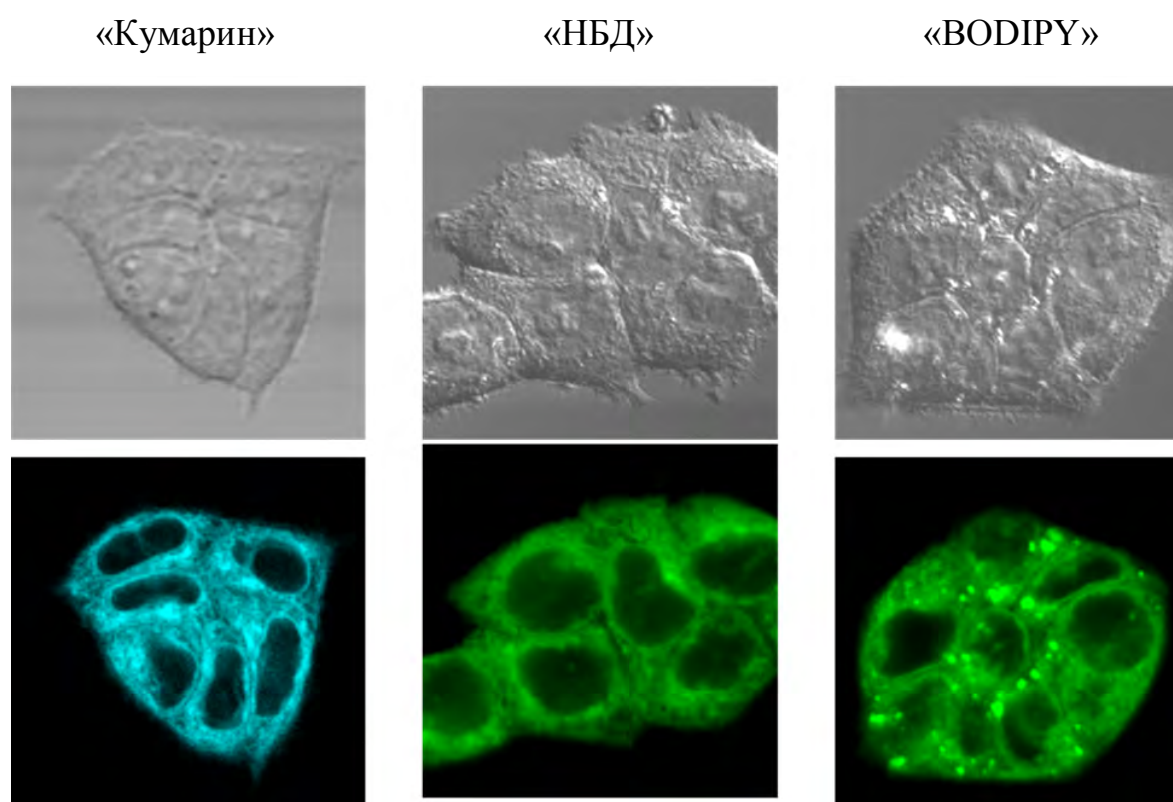


Рис. 5.2. Мічення клітин НСТ116 (концентрація “мічених” молекул 1  $\mu\text{M}$ , інкубація при + 37°C протягом 30 хв) флуорофоровмісними кон’югатами ДАК

Наступне мічення з додатковим промиванням, для уточнення локалізації мітки, з інтервалом у 30 хв дозволило підтвердити наявність

неспецифічного мічення у області ендоплазматичного ретикулуму, що вказує на локалізацію мішені в цій області клітини (Рис. 5.3):

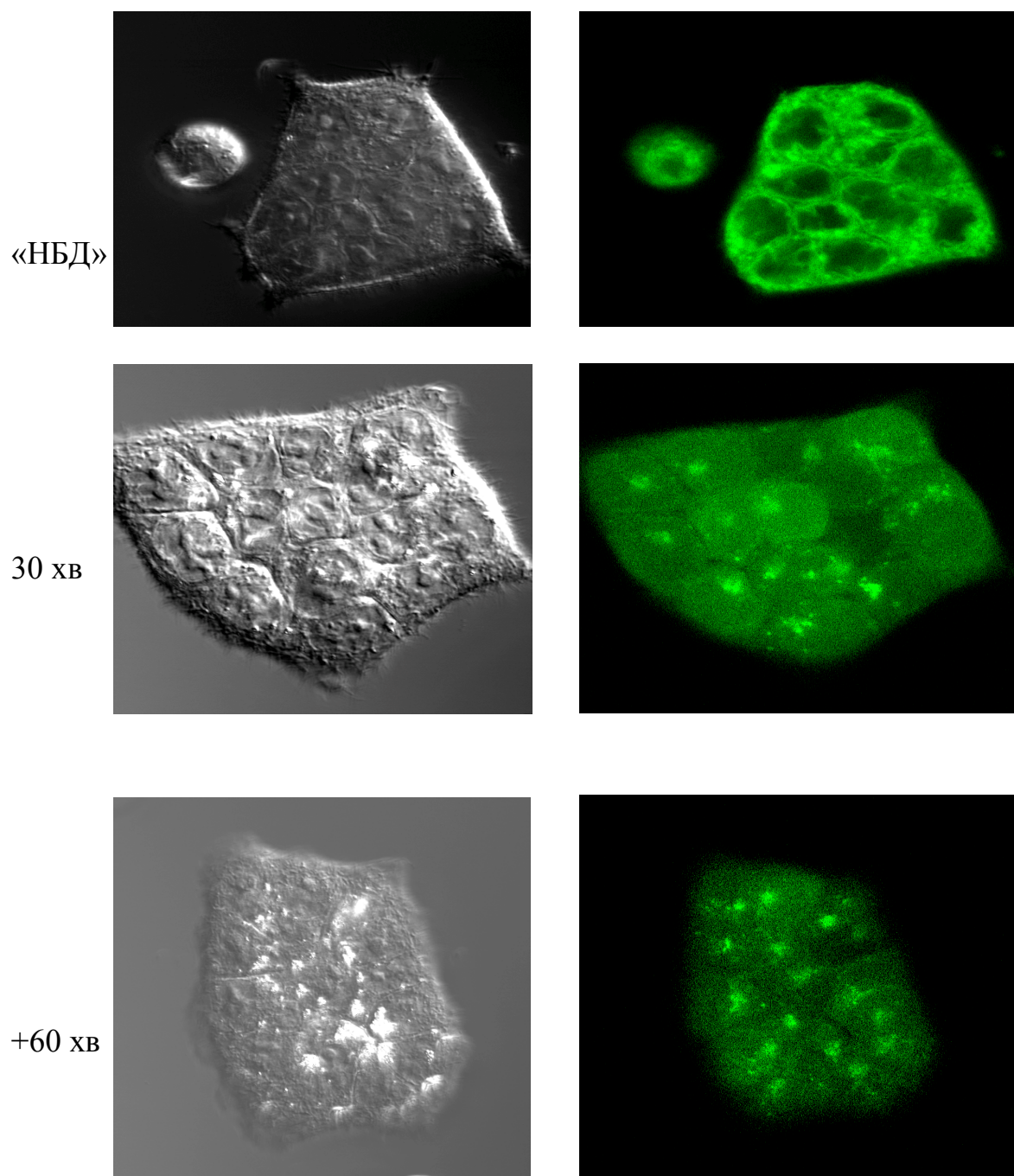


Рис.5.3. Уточнення локалізації мітки. Мічення за допомогою «НБД»  
вмісного ДАК з наступним додатковим промиванням

Таким чином, аналіз отриманих даних говорить про переважну локалізацію міченої сполуки в області, що відповідає області внутрішньоклітинної мембрани та дозволяє припустити формування комплексу протеїн-мічена сполука або протеїн-ліпідний кон'югат – мічена сполука.

#### **Висновки розділу:**

- за допомогою реакції Каррейра отримано діалкінілкарбінол з термінальним потрійним зв'язком;
- синтезовано «флуоресцентні» аналоги ДАК з використанням BODIPY, NBD та кумаринового ядра у якості флуорофору;
- проведено первинні дослідження по встановленню місця знаходження флуоресцентної мітки в середині клітини;
- показано, що найкращим з синтезованих зондів є NBD мічений діалкінілкарбінол, завдяки відсутності неспецифічного мічення і високій яскравості флуоресценції.



## РОЗДІЛ 6

### ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Для визначення цитотоксичної активності нами була обрана лінія клітин карциноми товстого кишківника НСТ 116. Визначення рівня цитотоксичності виконане колориметрично, з використанням реагенту WST-8 або MTT. Суть колориметричного методу полягає у реакції біохімічного відновлення у присутності NADH безбарвної тетразолієвої солі (**6.1** або **6.3**) до відповідного забарвленого формазану (**6.2** або **6.4**) (Схема 6.1), концентрація формазану залежить від концентрації NADH, що в свою чергу залежить від кількості метаболізуючих (живих) клітин:

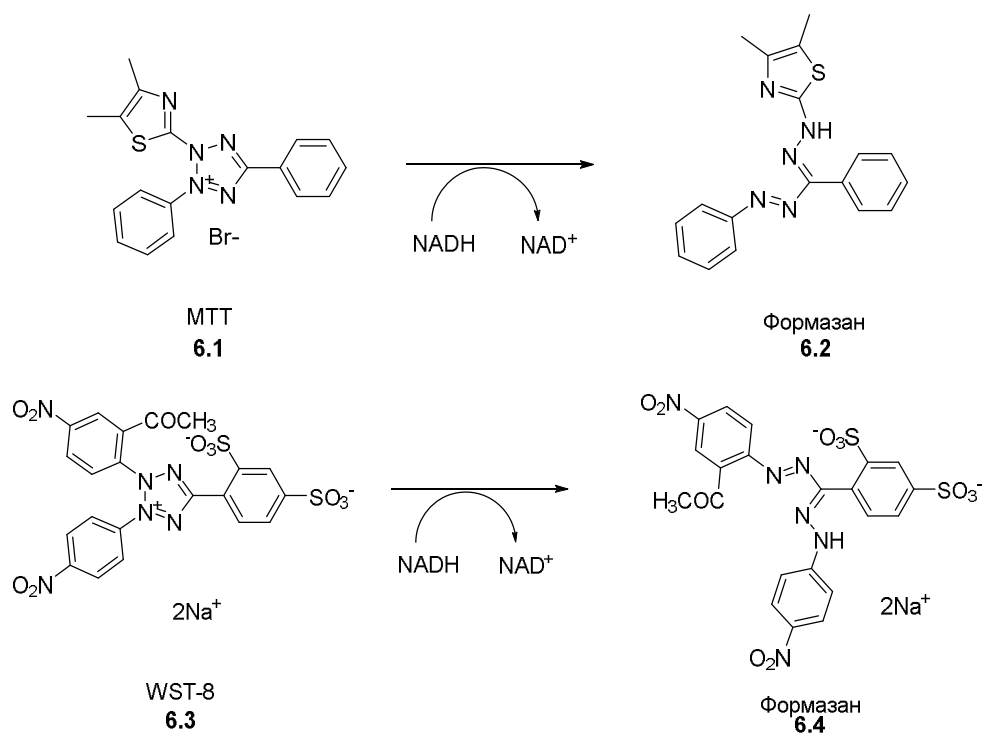


Схема 6.1. Принцип колориметричного визначення рівня цитотоксичності

Інкубація на протязі 96 год у присутності різних концентрації досліджуваних речовин з наступним додаванням WST-8 або MTT дозволила визначити концентрацію напівмаксимального інгібування (IC<sub>50</sub>).

У першу чергу нами було протестовано природні сполуки ((*R*)- і (*S*)-**2.1**), обидва ізомери мали рівень  $IC_{50}$  в межах мікромолярних концентрацій, проте ізомер *R* виявився в п'ять разів більш активнішим за *S*-ізомер ( $IC_{50}=2\,000$  нМ проти  $IC_{50}=10\,000$  нМ). Наступні тести рівня  $IC_{50}$  для аналогів із коротшою довжиною ланцюга **2.2** показали збільшення рівня активності до 270 нМ і 1700 нМ для *R*- і *S*-ізомеру, відповідно. При наступному аналізі сполук з аналогічною будовою ланцюгу проте з різними варіаціями кратностей зв'язків (потрійний-потрійний, подвійний-потрійний, потрійний-одинарний, одинарний-потрійний, подвійний-подвійний та ін.) нами було знайдено, що сполуки, що мають лише один потрійний зв'язок біля асиметричного центру **2.18** і **2.19**, не проявляють біологічної активності на мікромолярному рівні, а наявність двох кратних зв'язків є необхідною складовою для появи цитотоксичної активності. Діалкенілкарбіноли **2.15** мають рівень активності  $IC_{50} = 330$  нМ (*S*) і  $IC_{50} = 1900$  нМ (*R*) приблизно такий же як і алкенілалкінілкарбіноли. Пропаргілові спирти з подвійним зв'язком у термінальному положенні **2.14** мають дещо вищий рівень активності  $IC_{50} = 170$  нМ для (*S*)-ізомеру і  $IC_{50} = 2400$  нМ (*R*)-для ізомеру. При введенні двох потрійних зв'язків до карбінольного центру **2.10** рівень активності зростає до 91 нМ для (*S*)-ізомеру і до 1100 нМ для (*R*)-ізомеру. Таким чином, у ряді простих алкінілкарбінолів для прояву високого рівня біологічної активності необхідна наявність двох кратних зв'язків. Заміна подвійних зв'язків на потрійні і перехід від (*R*)-ізомеру до (*S*)-ізомеру підвищує рівень активності у 100 разів від 10 000 нМ для природного (*S*)-ізомеру **2.1** алкенілалкінілкарбінолу до 91 нМ для синтетичного (*S*)-діалкінілкарбінолу **2.10** (Рис. 6.1):

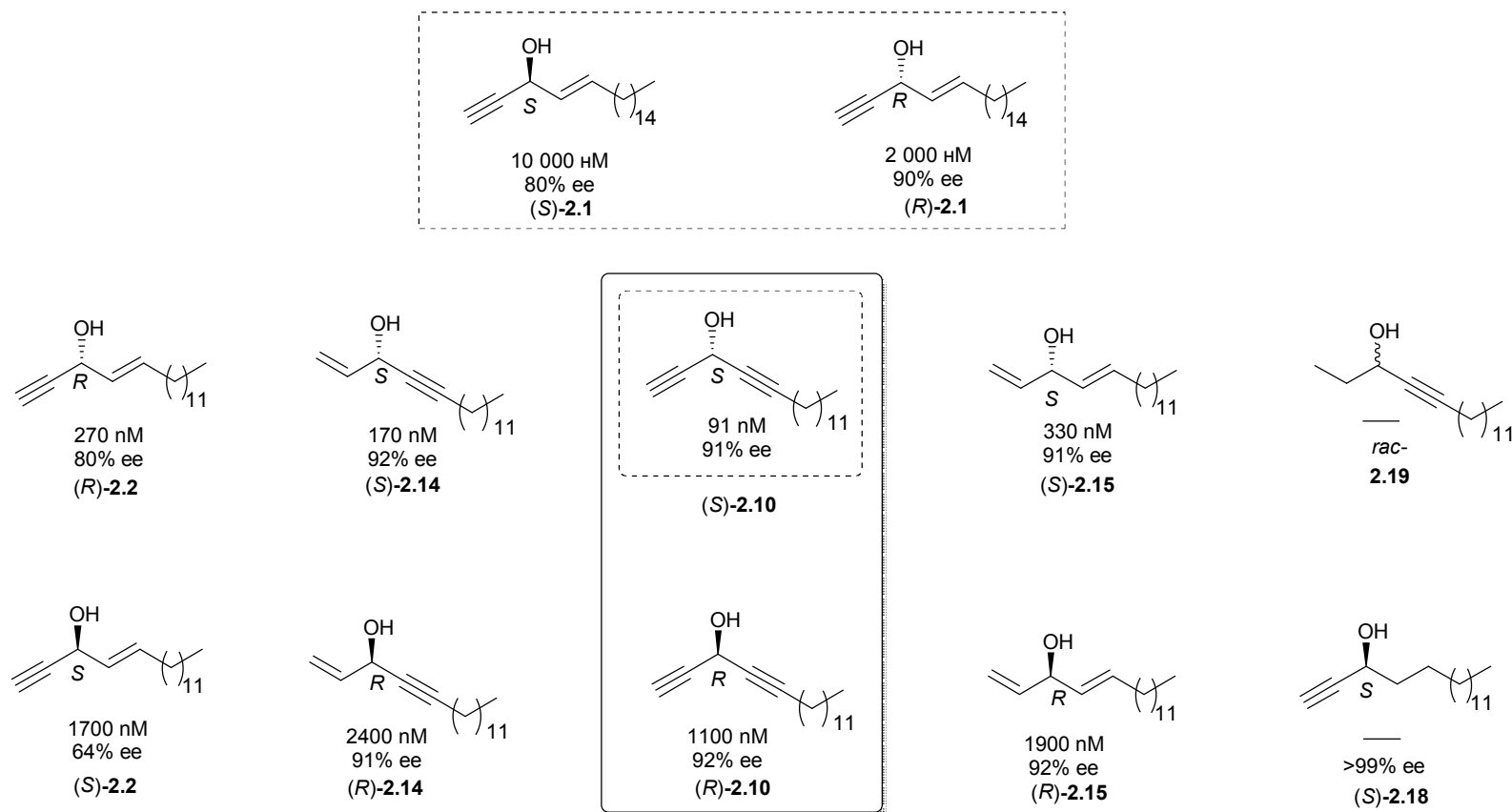


Рис. 6.1 Аналіз «структура-активність» в ряді алкінілкарбінолів. Вплив наявності і типу кратного зв'язку, а також конфігурації карбінольного центру на рівень цитотоксичності проти клітин НСТ116 ( $IC_{50}$ )

Наступним кроком у дослідженні «структура-активність» стала варіація довжини ланцюга (Рис. 6.2).

Перевірка активності двох аналогів з загальною довжиною ланцюга C14 ( $IC_{50} = 600$  нМ (*S*)-**2.27** і  $IC_{50} = > 50$   $\mu$ М (*R*)-**2.27**) і C23 ( $IC_{50} = 360$  нМ (*S*)-**2.28** і  $IC_{50} = 2230$  нМ (*R*)-**2.28**) показала, що довжина ланцюга в C17 є оптимальною у даному ряді сполук.

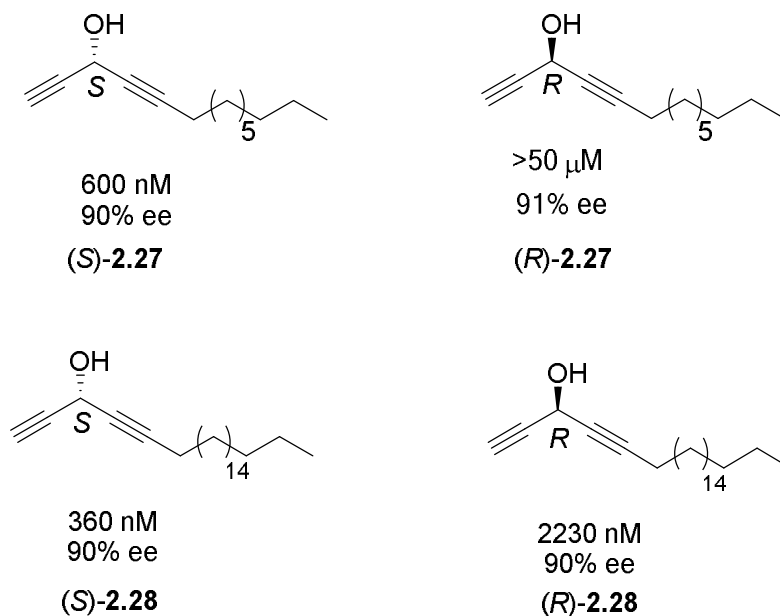


Рис.6.2. Вплив довжини ланцюга на рівень активності ДАК (клітини НСТ116,  $IC_{50}$ )

Подальша зміна природи фармакофору ґрунтувалась на наступних припущеннях (Рис. 6.3):

- ймовірною мішенню може бути ензим з дегідроактивністю (тобто ензим, що окиснює спирт в кетон, останній є надзвичайно потужним акцептором Міхаеля, який може або зв'язуватися з цим же ензимом утворюючи ковалентний аддукт, або реагувати з іншими молекулами, що знаходяться поряд). Найголовнішим аргументом у підтримку гіпотези є різниця у рівні активності для двох ізомерів. Для перевірки було вирішено синтезувати дві похідні: одну сполуку

з третинним атомом Карбону і блокованою позицією для окиснення, другу – кетон, можливий інтермедіат);

- активність може бути пояснена за рахунок простого утворення комплексу Міхаеліса. Циклопропільна група є відомим біоізостером подвійного зв'язку, тому заміна подвійного зв'язку на циклопропільний фрагмент може привести до підвищення рівня активності.

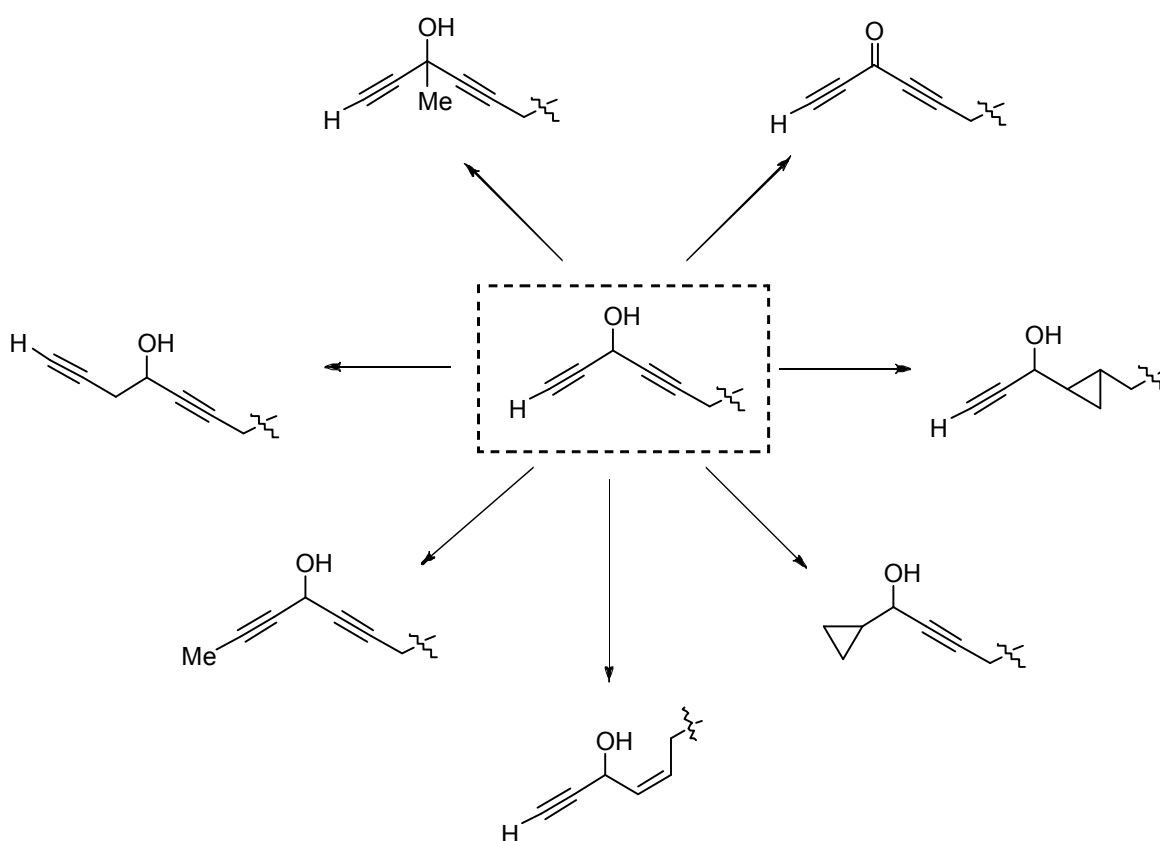


Рис. 6.3. Аналіз структури фармакофору і виявлення можливих варіативних положень

- природний алкенілалкінілкарбінол містить у своєму складі подвійний зв'язок з *транс*-конфігурацією, заміна останнього на аналог з *цис*-конфігурацією може підвищити рівень активності;
- не відома роль атома Гідрогену біля термінального потрійного зв'язку, а також вплив віддалення одного з потрійних зв'язків від карбінольного центру.

Визначення  $IC_{50}$  для аналогу **2.45** з третинним атомом карбону показало відсутність цитотоксичної активності на мікромолярному рівні, що можна пояснити блокуванням позиції для окиснення, і що в свою чергу підтверджує первинну гіпотезу щодо механізму дії. Однак, відповідний кетон **2.44** також не показав активності, що з одного боку протирічить гіпотезі, а з другого – може бути пояснене високим рівнем активності і «загибеллю» молекули або у середовищі, або на поверхні клітини.

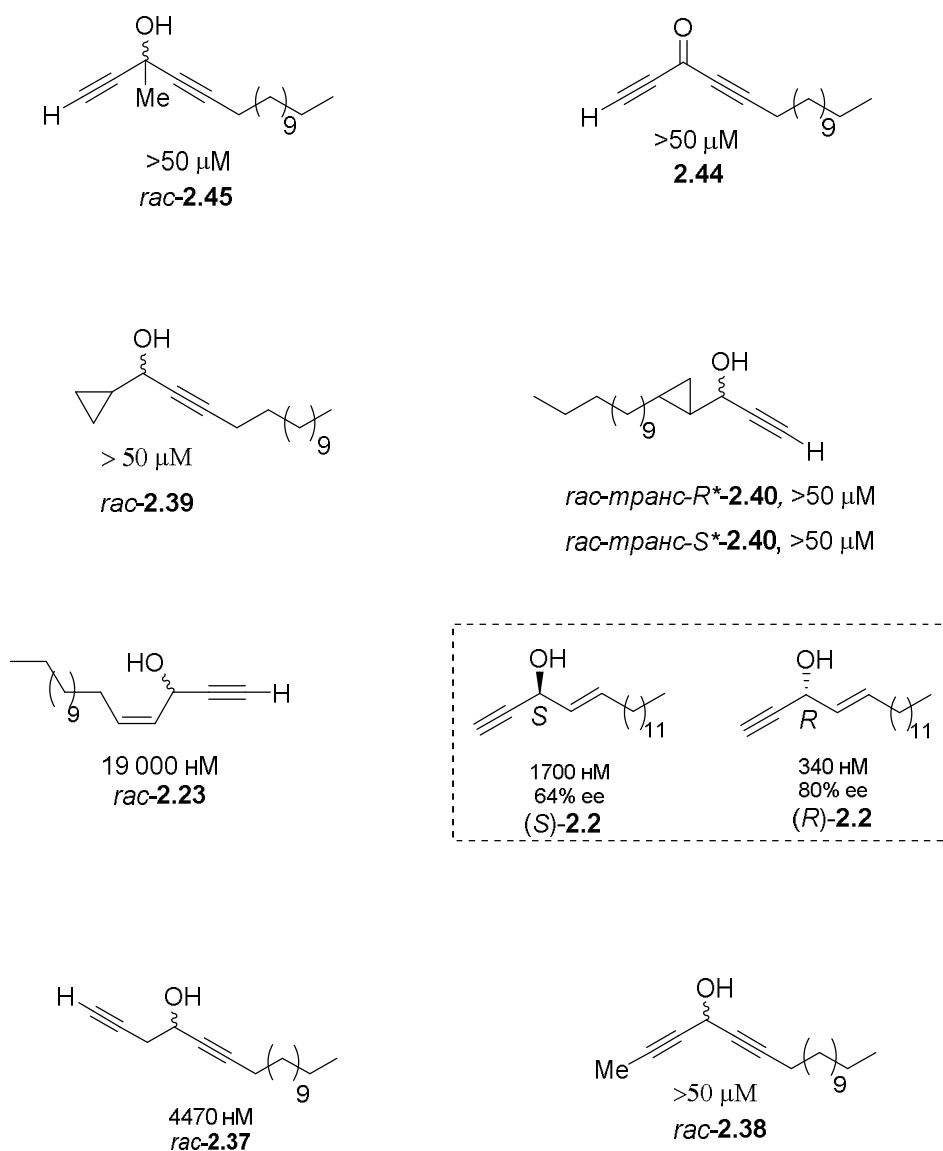


Рис. 6.4. Вплив варіацій типу фармакофору на рівень біологічної активності проти клітин НСТ116 ( $IC_{50}$ )

Наявність двох кратних зв'язків біля асиметричного центру є обов'язковою складовою для прояву біологічної активності, що підтверджується на прикладі циклопропілвмісних похідних **2.39** і **2.40**.

Зміна *транс*-конфігурації подвійного зв'язку на *цис*- призвела до зменшення рівня активності приблизно в 10 разів (**2.23**, Рис. 6.4).

Присутність кінцевого атому Гідрогену біля термінального потрійного зв'язку є необхідною умовою для прояву біологічної активності, заміна Гідрогену на метил викликає зниження рівня активності, а саме її повну відсутність (**2.38**, Рис. 6.4). У випадку відділення термінального потрійного зв'язку від асиметричного центру на одну метиленову групу рівень активності зменшується до  $IC_{50} = 4470$  нМ (**2.37**, Рис. 6.4).

При розгляді рівня цитотоксичної активності для  $C_2$ -симетричних природних аналогів була знайдена сильна залежність рівня активності сполук від конфігурації асиметричного карбінольного центру (Рис. 6.5):

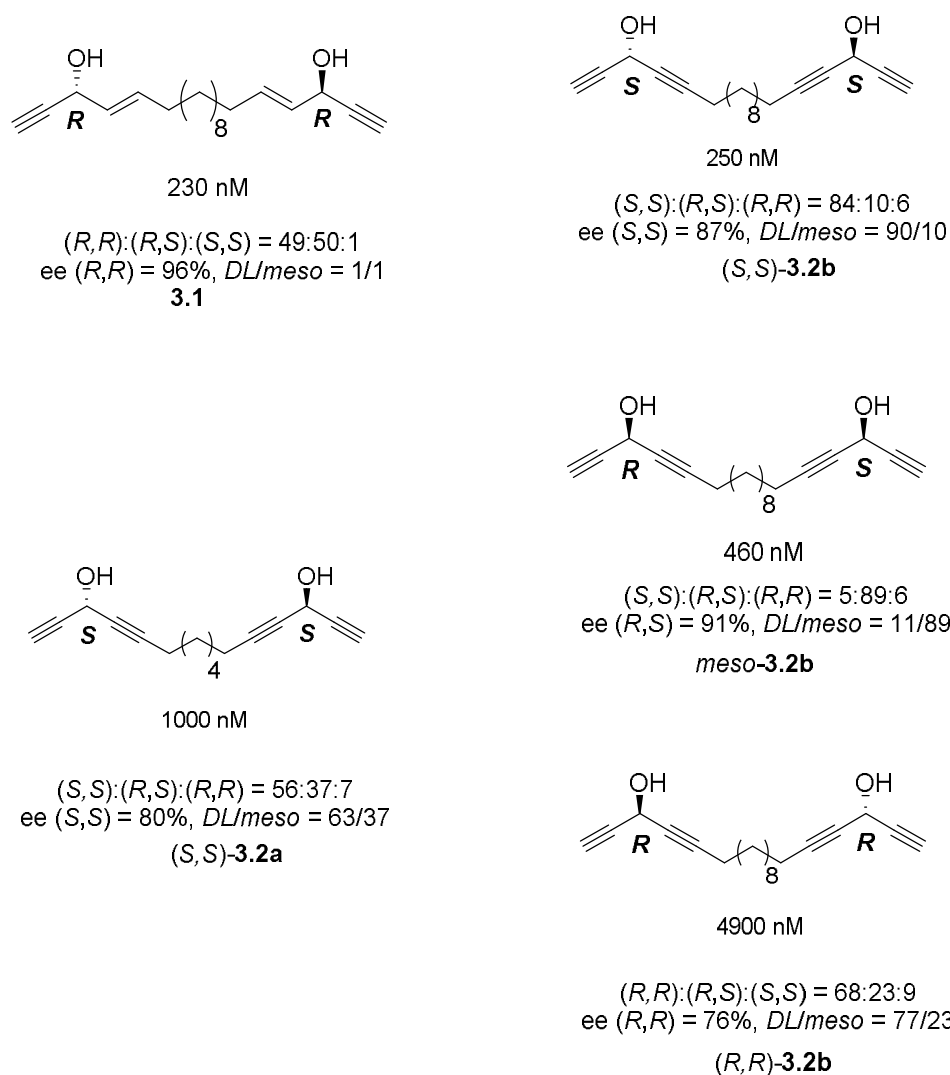


Рис. 6.5. Вплив варіацій типу фармакофору в  $C_2$  симетричних алкеніалкінілкарбінолах на рівень біологічної активності проти клітин НСТ116 ( $IC_{50}$ )

Так, для природного  $C_2$  C20 *bis*-алкеніалкінілкарбінолу **3.1**  $IC_{50} = 230$  нМ, нажаль синтетичний дегідро-аналог **(S,S)-3.2b** показав приблизно аналогічний  $IC_{50}$  у 250 нМ. Аналог C16 **(S,S)-3.2a** з коротшою довжиною лінкеру (шістьма атомами Карбону) між двома діалкінілкарбінольними групами виявився у 5 разів менш активним порівняно з аналогом C20. У той же час **(R,R)-3.2b** показав  $IC_{50} = 4900$  нМ, що у 20 разів менше ніж у **(S,S)**-ізомеру ( $IC_{50} = 250$  нМ). Нехіральний *мезо*-ізомер **мезо-3.2b**, що поєднує у своїй структурі два



фрагменти з (*R*)- та (*S*)-конфігурацією асиметричного центру проявляє проміжну активність між (*R,R*)- і (*S,S*)-ізомером у 460 нМ.

При варіюванні довжини «ненасиченості» нами було обрано два типи реперних сполук (Рис. 6.6):

- два кумульовані подвійні зв'язки в термінальному та інтернальному положеннях;
- два спряжені потрійні зв'язки в інтернальному та термінальному положеннях (один з фрагментів було знайдено у природних сполуках).

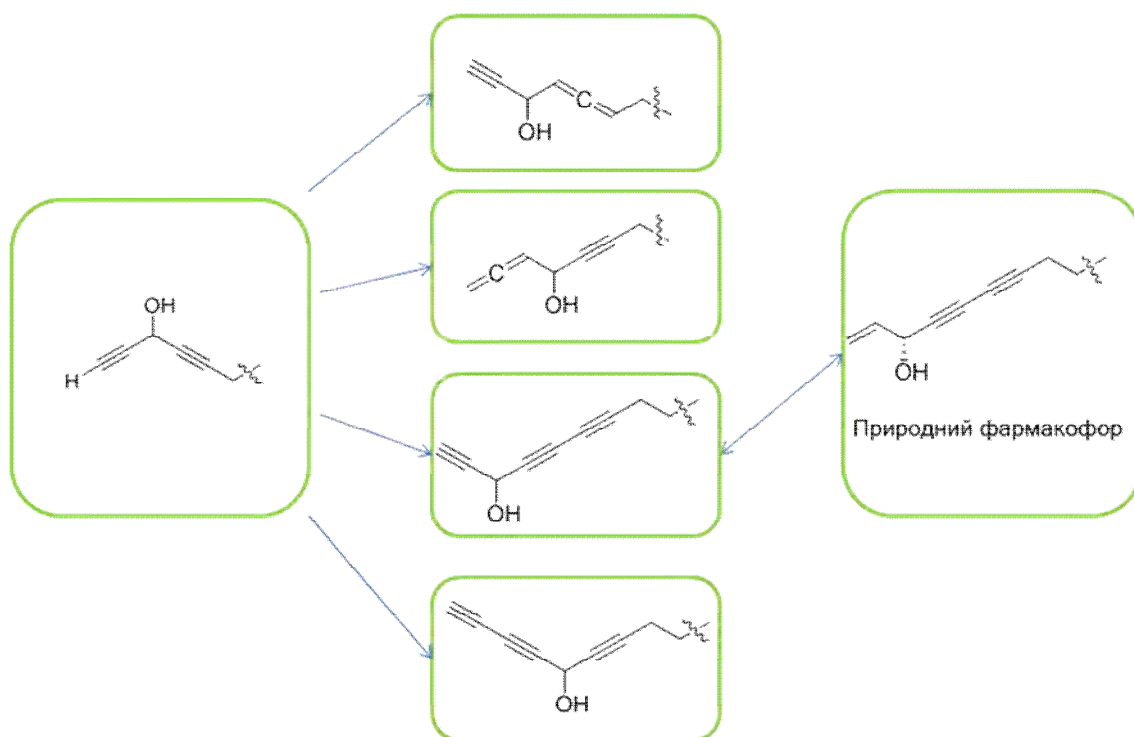


Рис. 6.6. Аналіз структури фармакофору і виявлення можливих типів варіацій

Первинні тести було виконано з використанням рацемічних зразків, у випадку «алленових» похідних (Рис. 6.7), зразок з інтернальним положенням алленового фрагменту **4.6** виявився неактивним на мікромолярному рівні. При аналізі рівня активності для двох енантіомерів сполуки **4.3** з термінальним

«алленовим» зв'язком був виявлений ефект конфігурації абсолютного асиметричного центру на рівень активності, а саме, (*S*)-ізомер має  $IC_{50} = 1\ 000$  нМ у той час як для (*R*)-ізомеру біологічної активності нижчої за  $50\ \mu\text{M}$  виявлено взагалі не було.

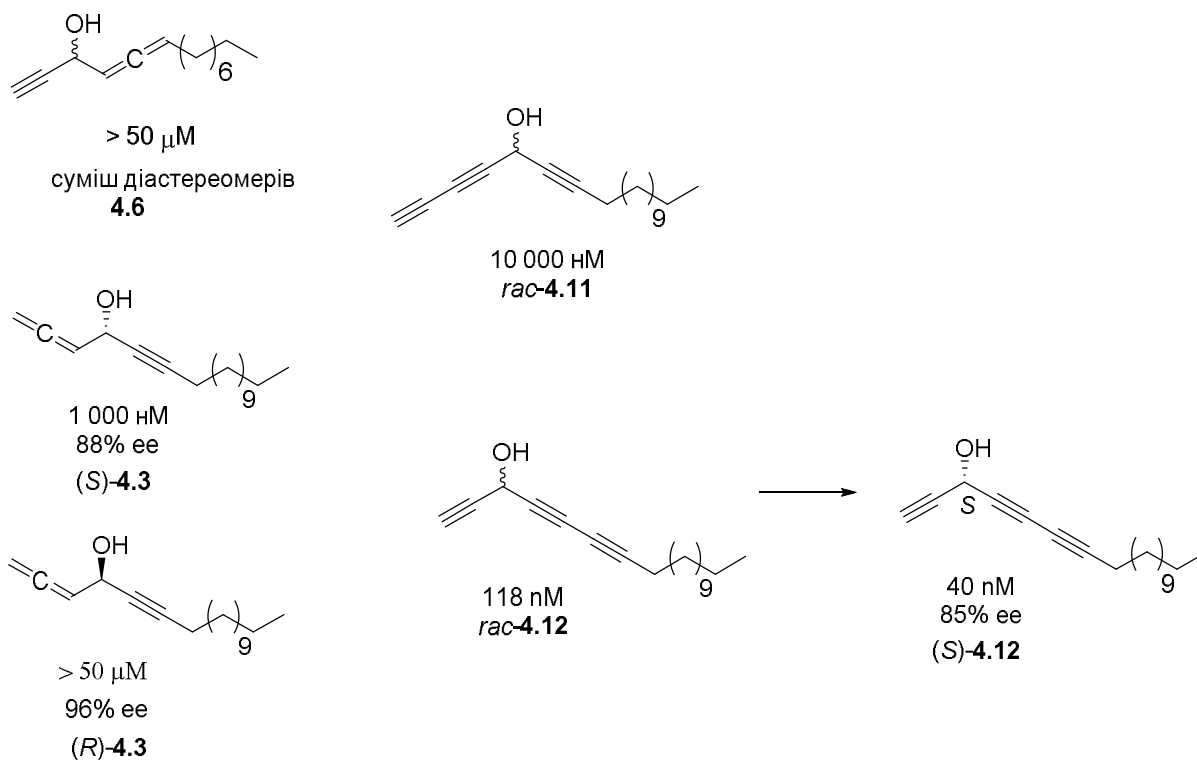


Рис. 6.7. Вплив варіацій типу фармакофору (довжини «ненасиченості») на рівень біологічної активності проти клітин НСТ116 ( $IC_{50}$ )

При переході до аналогів з фрагментом бута-1,4-діїну первинні тести рацемічної суміші **4.11** показали значне зменшення рівня активності для аналогу з термінальним положенням двох спряжених потрійних зв'язків до  $IC_{50} = 10\ 000\ \text{nM}$ . Ізомер з інтернальним положенням фрагменту бута-1,4-діїну **4.12** показав  $IC_{50} = 118\ \text{nM}$  для рацемічної суміші. Наступне визначення  $IC_{50}$  для енантіомерно збагаченого зразку **4.12** з *S*-конфігурацією показало  $IC_{50} = 40\ \text{nM}$  для ee 85%.

### Висновки розділу:

Перехід від природних алкенілалкінілкарбінолів **2.1** до діалкінілкарбінолів **2.10** з одночасною зміною конфігурації асиметричного центру на протилежний та варіацією довжини алкільного ланцюга дозволяє перейти від  $IC_{50} = 2\,000$  нМ до  $IC_{50} = 91$  нМ, тобто збільшити активність приблизно в 20 разів. Подальше введення додаткового потрійного зв'язку до діалкінілкарбінольного фрагменту підвищує рівень активності до  $IC_{50} = 40$  нМ для зразку **4.12** з 85% ee, що в кінцевому рахунку є 40 разів більше, ніж для природного карбінолу.

## РОЗДІЛ 7

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У даному розділі представлені методики синтезів, які були здійснені в процесі виконання роботи та умови вимірювання спектрів.

Розчинники було очищено згідно стандартних процедур [118]. Усі вихідні речовини, синтез яких не описано в експериментальній частині або у відповідних посиланнях, було придбано у компаній Merck, Aldrich та Fluka chemical. Альдегід **2.6** синтезовано за методом описаним у літературі [120]. Хід реакцій контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F<sub>254</sub> з використанням УФ-світла або 10%-розчину фосфомолібдатної кислоти як проявника. Колонкову хроматографію було виконано на стаціонарній фазі Kieselgel Mercks 60 (230 – 400 mesh) (силікагель). ІЧ- та УФ-спектри вимірювали на спектрометрі Nicolet FTIR Nexus 475 в таблетках KBr та спектрофотометрі Specord M40, відповідно. Значення  $\nu_{\max}$  (у  $\text{cm}^{-1}$ ) наведено для основних смуг поглинання. Спектри ЯМР вимірювалися на спектрометрах з робочою частотою для  $^1\text{H}$  300 або 400 МГц, для  $^{13}\text{C}$  75 або 100 МГц, 96 МГц для  $^{11}\text{B}$  і 282 МГц для  $^{19}\text{F}$  (залишкові сигнали розчинників були взяті за стандарт при калібруванні спектрів). Значення хімічних зсувів виражені у м.ч. відносно зазначених стандартів, шкала  $\delta$ , КССВ ( $J$ ) в Гц. Мас-спектри з високою роздільною здатністю (HRMS) записані на ThermoFinnigan MAT 95 XL спектрометрі з використанням методу TOFMS хімічної іонізації (CI;  $\text{CH}_4$  або  $\text{NH}_3$ ) та методу іонізації електроспреем (ESI). Температури плавлення речовин було визначено на приладі Mettler Toledo MP50 Melting Point System. Аналіз стереохімічного складу синтезованих сполук проводився за допомогою суперкритичної хроматографії (SFC) із використанням колонок Chiralpak IA-3 (4.6x100 мм), Chiralpak IC-3 (4.6x100 мм) або Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм). Величини оптичного обертання були виміряні з використанням натрієвої D лінії на приладі P-2000 серії Jasco, PTC-262 поляриметр.

### Загальні методики синтезу

**Методика 1. Приєднання за Пу.** Суміш триізопропілсилілацетилену (2.20) (4 екв.) і диетилцинку (1.1 М розчин в толуені, 4 екв.) кип'ятять з холодильником при перемішуванні в атмосфері аргону протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури, до суміші додають розчини (*S* або *R*)-BINOL (0.4 екв.) та титан(IV) тетраізопропілат (1 екв.) в мінімальній кількості діетилового етеру (2-3 мл). Утворену суміш перемішують 1 год за кімнатної температури, після чого однією порцією додають розчин відповідного альдегіду (1 екв) в діетиловому етері (1 мл) і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч. Для виділення до реакційної суміші додають насичений водний розчин амоній хлориду та діетиловий етер, після чого утворену суспензію, що містить гідроксид титану фільтрують через Celite<sup>®</sup>, промивають декілька разів діетиловим етером, водну фазу екстрагують діетиловим етером тричі. Об'єднану органічну фазу висушують над магній сульфатом та очищують за допомогою колонкової хроматографії.

**Методика 2. Зняття силільного захисту за допомогою розчину ТБАФ (тетрабутиламоній флуориду).** До розчину силільованої похідної (1 екв.) в ТГФ (5-10 мл) при 0°C при перемішуванні додають по краплям 1М розчин ТБАФ в ТГФ (3 екв.). Після чого суміш перемішують при даній температурі 30 хв, нагрівають до кімнатної температури і перемішують 1-2 год (контроль за допомогою ТШХ). Для виділення до реакційної суміші додають насичений розчин амоній хлориду і екстрагують тричі діетиловим етером. Усі органічні фази об'єднують та висушують над магній сульфатом. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволяє отримати чистий продукт.

**Методика 3. Синтез 1-нафтилкарбаматів.** Розчин 1-нафтилізоціанату (1.1 екв. на одну гідроксильну групу), ДМАП (диметиламінопіридин, 0.1 екв), карбінолу (1 екв.) в 1 мл суміші сухих дихлорометан/пентан (1:1) перемішують за кімнатної температури протягом 8 год, після чого розчинник відганяють у вакуумі, а залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії.

**Методика 4. Приєднання за Каррейра.** До сіміші сухих цинк трифлату (4 екв.) та (+ або –)-N-метилефедрину (4 екв.) в дихлорометані (10-20 мл) в атмосфері аргону за кімнатної температури додають сухий триетиламін (4 екв.). Суміш активно перемішують протягом 2 год, після чого розчин відповідного алкіну (4 екв.) в дихлорометані (5 мл) додають по краплях. Після закінчення додавання алкіну суміш перемішують додатково 1 год, після чого додають по краплях розчин відповідного альдегіду в сухому дихлорометані (2 мл). Суміш залишають перемішуватися на ніч. Для виділення до реакційної суміші додають насичений розчин амоній хлориду і екстрагують тричі дихлорометаном. Усі органічні фази об'єднують та висушують над магній сульфатом. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволяє отримати чистий продукт.

**Методика 5. Зняття триметилсилільного захисту за допомогою  $K_2CO_3$ .** До розчину силільованої похідної (1 екв.) в суміші тетрагідрофуран/метанол (1:1) (5-10 мл) при 0°C та перемішуванні додають однією порцією  $K_2CO_3$  (3 екв.). Після чого суміш перемішують при даній температурі 30 хв, нагрівають до кімнатної температури і перемішують 4 год (контроль за допомогою ТШХ). Для виділення до реакційної суміші додають насичений розчин амоній хлориду і екстрагують тричі діетиловим етером. Усі органічні фази об'єднують і висушують над магній сульфатом. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволяє отримати чистий продукт.

**Методика 6. Відновлення діалкінілкарбінолів до діалкенілкарбінолів.** До розчину відповідного діалкінілкарбінолу (1 екв.) в сухому ТГФ при 0°C в атмосфері аргону додають суспензію літій алюмогідриду (4 екв.) в сухому ТГФ. Суміш кип'ятять протягом 4 год, охолоджують до кімнатної температури і виливають в суміш насиченого водного розчину амоній хлориду і льоду. Наступна екстракція діетиловим етером, сушка над магній сульфатом, упарювання розчинника в вакуумі і очистка за допомогою колонкової хроматографії (пентан:діетиловий етер = 9:1) приводить до суміші продуктів

відновлення, яку очищують за допомогою оберненофазової колонкової препаративної хроматографії (2-етилпіридин, вода:метанол= 99:1).

**Методика 7. Відновлення діалкінілкарбінолів до алкенілалкінілкарбінолів.** До розчину відповідного діалкінілкарбінолу (1 екв.) в сухому діетиловому етері при 0°C в атмосфері аргону додають суспензію літій алюмогідриду (2 екв.) в сухому діетиловому етері. Суміш кип'ятять протягом 2 год, охолоджують до кімнатної температури і виливають в суміш насиченого водного розчину амоній хлориду і льоду. Наступна екстракція діетиловим етером, сушка над магній сульфатом, упарювання розчинника в вакуумі і очистка за допомогою колонкової хроматографії (пентан:діетиловий етер = 9:1) приводить до суміші продуктів відновлення, яку очищують за допомогою оберненофазової колонкової препаративної хроматографії (C<sub>18</sub> Sunfire, ацетонітрил:вода, 65:35).

**Методика 8. Приєднання альдегідів до літій ацетиленідів.** До розчину відповідного ацетилену (1 екв.) в сухому ТГФ в атмосфері аргону при -78°C по краплях додають розчин *n*-бутиллітію в гексані (1.6 М, 1.1 екв.). Реакційну суміш перемішують при цій температурі 1 год, нагрівають до кімнатної температури і перемішують 30 хв, після чого знову охолоджують до -78°C і додають альдегід (у випадку рідини безпосередньо, у випадку твердої речовини у якості розчину в сухому ТГФ, 1 екв.) та перемішують ніч. Для виділення до реакційної суміші додають насичений розчин амоній хлориду і екстрагують тричі діетиловим етером. Усі органічні фази об'єднують та висушують над магній сульфатом. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволяє отримати чистий продукт.

**Методика 9. Метод синтезу ундец-1-іну та ікоз-1-іну.** До розчину триметилсилілацетилену (6.56 г, 0.0668 моль, 4.0 екв.) в сухому ТГФ (100 мл) при перемішуванні в атмосфері аргону при -78°C по краплях додають *n*-бутиллітій (27 мл, 2.5 М розчин в гексані, 0.0668 моль, 4.0 екв.), після закінчення додавання суміш перемішують 30 хв при даній температурі,

нагрівають до 0°C і перемішують 1 год, після чого розчин переносять через канулу до розчину відповідного алкіл броміду (0.0167 моль, 1.0 екв.) в ТГФ (50 мл) при кімнатній температурі. Свіжоперегнаний ГМФТА (48 г, 0.267 моль, 16.0 екв) і тетрабутиламоній йодид (0.3 г, 0.835 ммоль, 0.05 екв.) додають до реакційної суміші і продовжують перемішування за кімнатної температури протягом 12 год. Після цього реакційну суміш охолоджують до -15°C і додають 3М розчин НСІ. Водний розчин екстрагують діетиловим етером, органічні фази об'єднують, послідовно промивають насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та насиченим водним розчином натрій хлориду, висушують над магній сульфатом і концентрують у вакуумі. Отриманий продукт використовують в наступній стадії без додаткової очистки.

До розчину силільованого продукту (1 екв.) в суміші ТГФ/метанол 1:1 (100 мл) при 0°C додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 екв.) однією порцією. Суміш залишають перемішуватися за кімнатної температури на ніч. Для виділення до реакційної суміші додають насичений розчин амоній хлориду і екстрагують тричі діетиловим етером. Усі органічні фази об'єднують і висушують над магній сульфатом. Наступна очистка за дозволяє отримати чистий продукт.

**Методика 10. 1,3-Циклоприсєднання азидів до термінальних алкінів.** Суміш відповідного алкіну (1 екв.), азиду (1 екв.), купрум (І) йодиду (0.2 екв), ТБТА (трис(бензилтріазолілметил)амін) (0.2 екв.) і триетиламіну (6 екв.) в ДХМ (2 мл) перемішують протягом 12 год за кімнатної температури. Розчинник відігняють в вакуумі і залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії.

**(3*R*, 4*E*)-Ікоз-4-ен-1-ін-3-ол ((*R*)-2.1)** було отримано за методиками 1 і 2, ТІПС-захищений спирт отримано за методикою 1 з використанням (*S*)-BINOL як асиметричного індуктора, у вигляді прозорої рідини з виходом 76% (144 мг).  $R_f = 0.4$  (пентан/Et<sub>2</sub>O, 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -20.4$  ( $c = 5.1$ , CHCl<sub>3</sub>); ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.ч.: 0.88 (т,  $J = 6.2$  Гц, 3H), 1.07 (с, 21H), 1.25 - 1.43 (м, 26H), 1.88 (д,  $J = 6.3$  Гц, 1H), 2.06 (псевдо-квінт,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 4.84 (псевдо-т,  $J = 5.9$  Гц,



1H), 5.60 (дд,  $J = 15.3$ , 6.0 Гц, 1H), 5.94 (дт,  $J = 15.2$ , 6.8 Гц, 1H); ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.ч.: 11.1, 14.1, 18.6, 22.7, 28.9, 29.1, 29.6, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 63.4, 86.9, 106.9, 128.9, 134.2; ІЧ-спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3306, 924, 2854, 2169, 1163, 1646, 1463, 1382, 1366, 1290, 1244, 1090, 1016, 996, 964, 918, 882, 720, 677, 578; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{OSi}$ : 447.4022, знайдено: 447.4036. 90% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (*R*)-**2.3**.

Наступне зняття ТПС-захисту за методикою 2 приводить до (*R*)-**2.1** у вигляді білого аморфного порошку з виходом 60% (51 мг).  $R_f = 0.2$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2); т.пл. 49-50°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.6$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.ч.: 0.87 (т,  $J = 6.3$  Гц, 3H), 1.23 - 1.43 (м, 26H), 1.92 (с, 1H), 2.06 (псевдо-квінт,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 2.55 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 4.83 (с, 1H), 5.60 (дд,  $J = 15.3$ , 6.0 Гц, 1H), 5.91 (дт,  $J = 15.3$ , 7.0 Гц, 1H); ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.ч.: 14.1, 22.7, 28.9, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 62.8, 73.9, 83.3, 128.3, 134.6; ІЧ-спектр  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3363, 3282, 2956, 2920, 2849, 2116, 1671, 1472, 1462, 1379, 1092, 1013, 970, 928, 719, 689, 665; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}$ : 293.2844, знайдено: 293.2851.

(3*S*, 4*E*)-1-Ікоз-4-ен-1-ін-3-ол ((*S*)-**2.1**) отримано аналогічно (*R*)-**2.1**, проте з використанням (*R*)-BINOL як асиметричного індуктора у методиці 1 (силільований продукт реакції Пу - прозора рідина, вихід 75% (110.5 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і у випадку з (*S*)-BINOL за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.0$  ( $c = 7.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 80% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (*S*)-**2.3**).

Зняття ТПС-захисту за методикою 2 приводить до продукту з аналогічними фізичними властивостями, що і (*R*)-**2.1**, за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.7$  ( $c = 1.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Вихід 34 мг (73%)

(3*R*, 4*E*)- Гептадек-4-ен-1-ін-3-ол ((*R*)-**2.2**) було отримано за методиками 1 і 2, ТПС-захисений спирт отримано за методикою 1 і з використанням (*S*)-

BINOL як асиметричного індуктора, у вигляді прозорої рідини з виходом 88% (180 мг).  $R_f$  0.5 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 7:3);  $[\alpha]_D^{20} = -15.9$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 1.07 (с., 21H), 1.25 - 1.46 (м., 20H), 1.88 (с., 1H), 2.21 (псевдо-квінт,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 4.82 (псевдо д.,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 5.59 (ддт.,  $J = 15.2, 5.7, 1.5$  Гц, 1H), 5.93 (дтд.,  $J = 15.2, 6.8, 1.2$  Гц, 1H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.1, 14.1, 18.6, 22.7, 28.9, 29.1, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 31.9, 63.4, 86.8, 106.9, 128.9, 134.1 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3307, 2957, 2925, 2864, 2855, 2170, 1669, 1464, 1382, 1367, 1301, 1243, 1090, 1018, 997, 966, 883, 678, 580  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{OSi}$ : 406.3631, знайдено: 406.3620. 80% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (*R*)-**2.4**.

Наступне зняття ТІПС-захисту за методикою 2 приводить до (*R*)-**2.2** у вигляді білого аморфного порошку з виходом 83% (21.4 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2); т.пл. 34-36°C;  $[\alpha]_D^{20} = -21.8$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (т.,  $J = 6.3$  Гц, 3H), 1.27 - 1.41 (м., 20H), 1.90 (с., 1H), 2.04 (псевдо-квінт,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 2.55 (д.,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 4.83 (уш. д.,  $J = 6.1$  Гц 1H), 5.60 (дд.,  $J = 15.3, 6.1$  Гц, 1H), 5.91 (дт.,  $J = 15.3, 7.0$  Гц, 1H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 22.7, 28.9, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 31.9, 62.8, 73.9, 83.3, 128.3, 134.6 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3418, 3312, 2955, 2923, 2853, 2116, 1670, 1632, 1466, 1372, 1091, 1011, 968, 720, 654, 626  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}$ : 249.2218, знайдено: 249.2220.

(3*S*, 4*E*)- Гептадек-4-ен-1-ін-3-ол ((*S*)-**2.2**) отримано аналогічно (*R*)-**2.2**, проте з використанням (*R*)-BINOL як асиметричного індуктора у методиці 1 (силільований продукт реакції Пу - прозора рідина, вихід 79% (160 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і у випадку з (*S*)-BINOL за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +18.0$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 64% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (*S*)-**2.4**).

Зняття ТПІС-захисту за методикою 2 приводить до продукту з аналогічними фізичними властивостями, що і **(R)-2.2**, за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +16.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Вихід 70.4 мг (80%).

**(4E)-1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]ікоз-4-ен-1-ін-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (рац-2.3)**. Отримано за методикою 3 ТПІС захищеної похідної спирту **рац-2.1** з виходом 75% (74 мг). В'язка рідина.  $R_f$  0.6 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 1.10 (с., 21H), 1.23 - 1.45 (м., 26H), 2.11 (псевдо-квінт,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 5.65 (дд.,  $J = 15.3$ , 6.0 Гц, 1H), 5.99 (дд.,  $J = 6.0$ , 0.8 Гц, 1H), 6.14 (уш.дт.,  $J = 15.2$ , 6.8 Гц, 1H), 6.99 (с., 1H), 7.48-7.55 (м., 3H), 7.67 (д.,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.85-7.90 (м, 3H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.2, 14.2, 18.6, 22.7, 28.8, 29.1, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 29.7, 31.9, 32.0, 66.1, 88.7, 103.1, 120.5, 125.1, 125.2, 125.8, 126.0, 126.3, 128.8, 132.4, 134.1, 137.1, 153.2 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3436, 3325, 2925, 2854, 2176, 1740, 1725, 1599, 1581, 1536, 1495, 1464, 1381, 1345, 1257, 1202, 1176, 1100, 1069, 1017, 997, 964, 883, 791, 769  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{NO}_2\text{Si}$ : 617.4628, знайдено: 617.4634. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2$ +10% метанол, 4 мл/хв, 35°C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (S) 4.0 хв і  $t_R$  (R) 5.6 хв. (R)- і (S)-ізомери мають аналогічні фізичні властивості за виключенням часу утримання на хіральній колонці.

**(4E)-1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]гептадек-4-ен-1-ін-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (рац-2.4)**. Отримано за методикою 3 ТПІС захищеної похідної спирту **рац-2.2** з виходом 80% (20 мг). В'язка рідина.  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 1.07 (с., 21H), 1.26 - 1.42 (м., 20H), 2.09 (псевдо-квінт,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 5.65 (дд.,  $J = 15.3$ , 6.1 Гц, 1H), 5.99 (д.,  $J = 6.1$  Гц, 1H), 6.14 (уш.дт.,  $J = 15.2$ , 6.8 Гц, 1H), 6.99 (с., 1H), 7.44-7.55 (м., 3H), 7.67 (д.,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.85-7.90 (м, 3H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.1, 14.1, 18.6, 22.7, 28.8, 29.1, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 32.0, 66.0, 88.7, 103.1, 120.4, 125.1, 125.1, 125.8, 126.0, 126.2, 128.7, 132.4, 134.1, 137.0, 153.1 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3434, 3326, 3053, 2956, 2925, 2863, 2855, 2177, 1740, 1725, 1711,

1536, 1496, 1464, 1382, 1346, 1257, 1204, 1100, 1018, 997, 965, 883, 791, 769, 679  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{NO}_2\text{Si}$ : 576.4237, знайдено: 576.4235. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2$ +10% метанол, 4 мл/хв, 35°C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (S) 3.4 хв і  $t_R$  (R) 4.8 хв. (R)- і (S)-ізомери мають аналогічні фізичні властивості за виключенням часу утримання на хіральній колонці.

**(3R)-1-(Триметилсиліл)гептадека-1,4-діін-3-ол ((R)-2.9).** Синтезовано за методикою 4, з використанням (–)-N-метилефедрину у якості асиметричного індуктора, у вигляді жовтуватої рідини (88 мг, 58%).  $R_f$  0.5 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $[\alpha]_D^{20} = +0.34$  (с = 0.9,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.18 (с., 9H), 0.89 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.26 - 1.39 (м., 18H), 1.51 (псевдо-квінт,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.21 (тд.,  $J = 7.1$ , 2.1 Гц, 2H), 5.08 (с, 1H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.3, 14.1, 18.7, 22.7, 28.3, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 52.8, 77.3, 85.9, 88.9, 102.5 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3368, 2958, 2933, 2860, 2290, 2232, 2177, 1454, 1410, 1379, 1297, 1250, 1142, 1035, 964, 844, 761, 668, 617, 452  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{OSi}$ : 320.2535, знайдено: 320.2520. 91% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (R)-2.11.

**(3S)-1-(Триметилсиліл)гептадека-1,4-діін-3-ол ((S)-2.9)** отримано аналогічно (R)-2.9, проте з використанням (+)-N-метилефедрину як асиметричного індуктора у методиці 4, вихід 61% (175 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і у випадку з (–)-N-метилефедрином за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = -0.6$  (с = 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); 93% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (S)-2.11.

**(3R)-Гептадека-1,4-діін-3-ол ((R)-2.10)** отримано за методикою 5 з (S)-2.9 у якості білого аморфного порошку з виходом 70% (86.6 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2); т.пл. 47-49°C;  $[\alpha]_D^{20} = +3.8$  (с = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.20 - 1.38 (м., 18H), 1.51 (псевдо-квінт,  $J$

= 7.0 Гц, 2H), 2.21 (тд.,  $J = 7.3$ , 2.1 Гц, 2H), 2.36 (уш.д.,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 2.53 (д.,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 5.09 (уш.с, 1H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 18.7, 22.6, 28.2, 28.8, 29.8, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 31.9, 52.1, 72.1, 76.9, 81.5, 86.1 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3325, 3276, 2955, 2925, 2849, 2290, 2227, 2119, 1497, 1462, 1284, 1020, 932, 793, 710, 662, 604  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}$ : 249.2218, знайдено: 249.2236.

(3*S*)-Гептадека-1,4-діін-3-ол ((*S*)-**2.10**) отримано аналогічно (*R*)-**2.10**, з (*R*)-**2.9** за методикою 5, вихід 63% (80 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і (*R*)-**2.10** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = -3.9$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**1-(Триметилсиліл)гептадека-1,4-діін-3-іл N-(нафтален-1-іл)карбамат рац-2.11.** ). Отримано за методикою 3 з рац-**2.9** (отримано за методикою 8 з 1-тетрадецину **2.8** і альдегіду **2.7**) у вигляді в'язкої рідини з виходом 80% (9 мг).  $R_f$  0.7 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.22 (с., 9H), 0.87 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.25 - 1.45 (м., 18H), 1.55 (псевдо-квінт,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.27 (тд.,  $J = 7.1$ , 2.1 Гц, 2H), 6.19 (т.,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.07 (с., 1H), 7.44-7.56 (м, 3H), 7.67 (д.,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.85-7.90 (м., 2H), 7.92 (д.,  $J = 8$  Гц, 1H) м.ч;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.4, 14.2, 18.8, 22.7, 28.2, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 52.1, 74.3, 87.1, 90.4, 98.9, 120.3, 125.2, 125.8, 126.0, 126.3, 128.8, 132.0, 134.0, 152.3 м.ч; ІЧ-спектр  $\nu$  3427, 3312, 3271, 3054, 2955, 2924, 2853, 2243, 2186, 1742, 1727, 1703, 1538, 1496, 1466, 1347, 1251, 1205, 1100, 1068, 1033, 998, 846, 790, 769, 658  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Si}$ : 489.3063, знайдено: 489.3057. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralcel OD-H 5 $\mu\text{m}$  (4.6x250мм), СК  $\text{CO}_2$  + 20% MeOH, 4 мл/хв, 35 °C, 120 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (*R*) 3.2 хв і  $t_R$  (*S*) 3.9 хв. (*R*)- і (*S*)-ізомери мають аналогічні фізичні властивості за виключенням часу утримання на хіральній колонці.

(3*S*)- Гептадека-1,4-діін-3-ол (2*S*)-2-гідрокси-2-фенілацетат (*S*, *S*)-**2.12** отримано виходячи з спирту (*R*)-**2.9** і О-тетрагідропіраніл-захищеної (*S*)-мигдальної кислоти **2.13** [119] в три стадії.

До розчину (*R*)-**2.9** (270 мг, 0.8438 ммоль) і **2.13** (733.5 мг, 4.0982 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додали ДМАП (10 мг, 0.0843 ммоль) і ДЦК (дициклогесилкарбодіімід, 430.3 мг, 2.05 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год, після чого 10 мл етилацетату було додано і надлишок ДЦК було відфільтровано. Фільтрат промили насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (1 раз – 20 мл), водою (1 раз – 20 мл), і насиченим водним розчином натрій хлориду (1 раз – 20 мл), органічну фазу висушили над магній сульфатом, розчинник відігнали в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Вихід 95 % (385 мг). В'язка рідина.  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O} = 20/1$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.19$  (с., 9H), 0.90(т.,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 1.12-1.49 (м., 18H), 1.42 (кв.,  $J = 4$  Гц, 2H), 1.52 (м, 2H), 1.74 (м, 2H), 1.96 (м, 2H), 2.13 (тд.,  $J = 7.0, 2.2$  Гц, 2H), 3.54 (м., 1H), 3.77 (м., 0.4H), 4.00 (м, 1H), 4.66 (т.,  $J = 3.4$  Гц, 0.8H), 4.90 (д.,  $J = 3.0$  Гц, 0.3H), 5.27 (с., 0.86H), 5.41 (с., 0.3H), 6.09 (с., 1H), 7.43 – 7.30 (м., 3H), 7.50 (м., 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.3$  (3C), 14.2, 18.7, 19, 22.8, 25.4, 25.5, 28.2, 28.8, 29.2, 29.5, 29.6, 29.8, 30.2, 32, 54.5, 62.1, 73.6, 75.6, 76.8, 87, 90.4, 97, 98.6, 127.5, 127.7, 128.5, 128.6, 128.7, 135.8, 169 м.ч.; ІЧ-спектр  $\nu = 3001, 2883, 2740, 2695, 2363, 2341, 2144, 1966, 1741, 1466, 1455, 1413, 1359, 1340, 1279, 1240, 1146, 1099, 1059, 956, 947, 841, 586, 566, 541, 522, 530, 508 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{Si}$ : 539.3557, знайдено: 539.3557.

ТГП-захист в отриманому продукті було знято за допомогою 0.2М розчину сульфатної кислоти. До розчину продукту конденсації (300 мг, 0.6237 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) по краплям додали 1.5 мл 0.2М водного розчину сульфатної кислоти, суміш залишили перемішуватись 20 год, після чого додали 10 мл насиченого розчину натрій гідрокарбонату і екстрагували діетиловим етером (3 рази по 10 мл), органічні фази промили водою (1 раз - 10 мл) та насиченим

водним розчином натрій хлориду, та висушили над магній сульфатом, після чого органічний розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Вихід 83% (205 мг). В'язка рідина, що кристалізується при стоянні.  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =10/1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 10.2$  ( $c = 9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.19$  (с, 9H), 0.88 (т,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 1.23-1.34 (м, 18H), 1.41 (м, 2H), 2.12 (тд,  $J = 7.1, 2.2$  Гц, 2H), 3.25 (д.,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 5.24 (д.,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 6.08 (т.,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.40 – 7.29 (м, 3H), 7.45 (м, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.31$  (3C), 14.3, 18.8, 22.8, 28.1, 28.9, 29.2, 29.5, 29.6, 29.8 (3C), 32.1, 55.7, 73, 73.2, 87.6, 91.3, 98, 126.8, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 137.8, 172 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3509, 3065, 3034, 2956, 2923, 2853, 2246, 2183, 1948, 1743, 1603, 1495, 1465, 1455, 1408, 1378, 1305, 1250, 1171, 1157, 1110, 1091, 1065, 1039, 1028, 945, 910, 842, 759, 729, 695, 653, 623, 617, 578, 563, 551, 519 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}]^+$  розрах.  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ : 454.2903, знайдено: 454.2907.

До розчину ТМС-захищеного естеру (50 мг, 0.1099 ммоль) в ацетоні (5 мл) додали аргентум нітрат (1.8 мг, 0.011 ммоль) і воду (2  $\mu\text{л}$ , 0.1099 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі у відсутності світла. Після 24 год, суміш розбавили 10 мл насиченого водного розчину натрій хлориду і екстрагували діетиловим етером (3 рази по 5 мл). Об'єднані органічні фази додатково промили насиченим водним розчином натрій хлориду і висушили над магній сульфатом. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Вихід 70 % (30 мг). Білий аморфний порошок.  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =8/1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 10.3$  ( $c = 0.562$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (т.,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 1.18-1.37 (м., 18H), 1.36-1.49 (м., 2H), 2.15 (тд.,  $J = 7.1, 2.2$  Гц, 2H), 2.61 (д.,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 3.25 (д.,  $J = 6.4$  Гц, 1H), 5.26 (д.,  $J = 6.3$  Гц, 1H), 6.07 (кв,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 7.45 – 7.31 (м., 3H), 7.54 – 7.45 (м., 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.3, 18.7, 22.8, 28.1, 28.9, 29.2, 29.5, 29.6, 29.8$  (3C), 32.1, 55.1, 72.7, 73, 74.1, 77.4, 88.2, 126.8 (2C), 128.8 (3C), 137.6, 172 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3552, 3434, 3267, 3063, 2954, 2918, 2850, 2315,$

2246, 2129, 1987, 1740, 1495, 1466, 1456, 1394, 1305, 1263, 1201, 1177, 1153, 1112, 1081, 1063, 1029, 1014, 919, 851, 829, 752, 722, 693, 616, 582, 573, 555  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3$ : 383.2586, знайдено: 383.2604.

**(3R)- Гептадек-1-ен-4-ін-3-ол ((R)-2.14).** Отримано за методикою 7 з (R)-**2.10** у якості безбарвної в'язкої рідини. Вихід 18% (7.3 мг).  $R_f = 0.5$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =8/2).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.9$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 1.26-1.40 (м., 18H), 1.52 (псевдо. квінт.,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 1.78 (обм. с., 1H), 2.23 (тд.,  $J = 7.1$ , 2.0 Гц, 2H), 4.84-4.88 (м., 1H), 5.19 (псевдо.-дт.,  $J = 10.1$ , 1.4 Гц, 1H), 5.44 (псевдо.-дт.,  $J = 17$ , 1.4 Гц, 1H), 5.96 (ддд.,  $J = 17$ , 10.1, 5.3 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 18.7, 22.7, 28.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 63.5, 78.9, 87.4, 116.0, 137.6$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3313, 3085, 3019, 2958, 2925, 2854, 2246, 2220, 1641, 1466, 1426, 1401, 1375, 1328, 1264, 1145, 1109, 1013, 985, 925, 722$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}$ : 251.2375, знайдено: 251.2383.

**(3S)- Гептадек-1-ен-4-ін-3-ол ((S)-2.14).** Отримано аналогічно (R)-**2.14**, за методикою 7 з відповідного (S)-**2.10**. Вихід 16% (31.2 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і (R)-**2.14** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.1$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(3R, 4E)- Гептадек-1,4-дієн-3-ол ((R)-2.15).** Отримано за методикою 6 з (R)-**2.10** у якості безбарвної в'язкої рідини. Вихід 16% (12 мг).  $R_f = 0.5$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =8/2).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.2$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.26-1.40 (м., 20H), 1.56 (обм. с., 1H), 2.02 (псевдо. квінт.,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 4.57 (псевдо.-т.,  $J = 6.2$  Гц, 1H), 5.12 (псевдо.-дт.,  $J = 10.4$ , 1.4 Гц, 1H), 5.25 (псевдо.-дт.,  $J = 17.2$ , 1.4 Гц, 1H), 5.49 (ддт.,  $J = 15.4$ , 6.9, 1.2 Гц, 1H), 5.71 (дтд.,  $J = 15.4$ , 6.6, 0.7 Гц, 1H), 5.90 (ддд.,  $J = 17.2$ , 10.3, 6.2 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 22.7, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 32.2, 73.9, 114.7, 130.8, 133.1, 139.9$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3362, 3081, 2954, 2924, 2853, 1663, 1637, 1466, 1375, 1260, 1089, 1017, 968, 921, 798$



см<sup>-1</sup>; HRMS-DCI (CH<sub>4</sub>)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> розрах. C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>O: 253.2531, знайдено: 253.2545.

(3*S*, 4*E*)- Гептадек-1,4-дієн-3-ол ((*S*)-**2.15**). Отримано аналогічно (*R*)-**2.15**, за методикою 6 з відповідного (*S*)-**2.10**. Вихід 10% (10.2 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і (*R*)-**2.15** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = -9.8$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

(3*S*)-Гептадек-1-ін-3-ол ((*S*)-**2.18**) отримано з кетону **2.21** у дві стадії, що включають асиметричне відновлення за Нойорі і зняття ТПС-захисту у присутності ТБАФ.

КОН (30  $\mu$ л 0.1М розчину в ізопропанолі, 0.006 екв.), додали до прекаталізатора RuCl(*p*-цимен)[(*S,S*)-Ts-DPEN (1.65 мг, 0.006 екв.) в атмосфері аргону, після цього додали розчин кетону **2.21** (183 мг, 0.45 ммоль) в ізопропанолі (2.5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 48 год. Після випаровування розчинника в вакуумі до суміші додали насичений водний розчин натрій хлориду і діетиловий етер. Наступне розділення шарів, екстракція, об'єднання органічних фаз, висушування над магній сульфатом, випаровування етеру в вакуумі і очистка за допомогою колонкової хроматографії привели до продукту відновлення у вигляді безбарвної рідини. Вихід 30% (55 мг). Сполука має аналогічні фізичні характеристики, що і аддукт отриманий приєднанням літій ТПС-ацетиленду до пентадеканалю за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +1.1$  ( $c = 1.4$ , CHCl<sub>3</sub>).  $ee > 99\%$ , згідно аналізу (*S*)-**2.22**.

Цільовий спирт (*S*)-**2.18** отримано введенням продукту відновлення в реакцію з ТБАФ за методикою 2. Продукт отримано у вигляді білого аморфного порошку з виходом 56% (10 мг).  $R_f = 0.1$  (пентан/Et<sub>2</sub>O=8/2). т.пл. 51-53°C;  $[\alpha]_D^{20} = -1.4$  ( $c = 1.3$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.86$  (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 1.20-1.36 (м., 22H), 1.40-1.56 (м., 2H), 1.57-1.60 (м., 1H), 1.64-1.75 (м., 2H), 2.46 (д.,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 4.37 (тд.,  $J = 6.6, 2.1$  Гц, 1H) м.ч.; <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.1, 22.7, 25.0, 29.2, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9$ ,

337.7, 62.4, 72.8, 85.0 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3343, 3283, 3223, 2954, 2917, 2872, 2848, 2116, 1630, 1501, 1466, 1420, 1384, 1318, 1263, 1130, 1097, 1066, 1017, 984, 956, 893, 721, 686, 663, 605, 553 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{OSi}$ : 251.2375, знайдено: 251.2370.

**Гептадек-4-ін-3-ол (2.19)** отримано з альдегіду **2.6** приєднанням реактиву Гриньяра до останнього. До розчину альдегіду **2.6** (100 мг, 0.45 ммоль) в сухому ТГФ в атмосфері аргону при  $-78^\circ\text{C}$  додали 220  $\mu\text{л}$  3М розчину етил магній броміду в ТГФ. Суміш перемішували при даній температурі протягом 2 год, після чого до суміші при  $-30^\circ\text{C}$  додали насичений водний розчин амоній хлориду, водну фазу екстрагували діетиловим етером, органічні фази об'єднали, висушили над магній сульфатом, розчинник випарували, залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Речовину виділили у вигляді безбарвної рідини, вихід 52% (59 мг).

$R_f = 0.4$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}=8/2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 0.99 (т.,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 1.21-1.41 (м., 18H), 1.52 (псевдо квінт.,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 1.63-1.74 (м., 2H), 1.75 (уш.с., 1H), 2.19 (тд.,  $J = 7.0, 1.9$  Гц, 1H), 4.29 (уш.т.,  $J = 6.3$  Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.4, 14.1, 18.6, 22.7, 28.7, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 31.2, 31.9, 64.0, 72.1, 81.0, 85.6$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3335, 2958, 2924, 2853, 2244, 1465, 1378, 1337, 1278, 1149, 1097, 1038, 1009, 964, 890, 828, 722 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}$ : 253.2531, знайдено: 253.2545.

**1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]гептадек-1-ін-3-он (2.21)** отримано у дві стадії виходячи з триізопропілсилілацетилену (**2.20**). Перший етап приєднання петадеканалю до літій ацетиленіду отриманому з **2.20**. Продукт приєднання отримано за методикою 8 у вигляді безбарвної в'язкої рідини. Вихід 52 % (670 мг).  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}=8/2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (т.,  $J = 6.1$  Гц, 3H), 1.07 (21H), 1.16-1.40 (м., 22H), 1.42-1.52 (м., 2H), 1.56 (уш.с., 1H), 1.65-1.75 (м., 2H), 4.32-4.44 (м., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.1, 14.1, 18.6, 22.7, 25.1, 29.2, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 29.7, 31.9, 37.9, 63.0, 85.4, 108.9$

м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3326, 2956, 2925, 2864, 2855, 2169, 1464, 1383, 1367, 1335, 1243, 1128, 1017, 919, 883, 678, 584 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{OSi}$ : 407.3709, знайдено: 407.3727.

Отриманий вторинний пропаргіловий спирт було окиснено до **2.21** за допомогою ПДХ в дихлорометані. До розчину спирту (220 мг, 0.54 ммоль) в дихлорометані (2 мл) додали ПДХ (244 мг, 1.2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 15 год, після чого фільтрували через Celite®, органічний розчинник випаровували і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (пентан/ $\text{Et}_2\text{O} = 98:2$ ) отримуючи кетон **2.21** у вигляді безбарвної рідини. Вихід 70% (155 мг).  $R_f = 0.6$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O} = 8:2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86$  (т.,  $J = 6.4$  Гц, 3H), 1.09 (21H), 1.20-1.35 (м., 22H), 1.42-1.52 (м., 2H), 1.68 (псевдо квінт.,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.52 (т.,  $J = 7.2$  Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.0, 14.1, 18.4, 22.7, 24.3, 29.0, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 45.6, 95.1, 104.2, 187.9$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 2925, 2864, 2854, 2147, 1680, 1464, 1406, 1383, 1367, 1215, 1134, 1098, 1072, 1018, 997, 921, 883, 722, 680, 583 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{OSi}$ : 407.3709, знайдено: 407.3729.

**1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]гептадек-1-ін-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (рац-2.22).** Отримано з продукту приєднання літій ТІПС-ацетиленіду до пентадеканалю і 1-нафтилізоціанату за методикою 3 у вигляді густої рідини, що кристалізується при стоянні. Вихід 45% (30 мг).  $R_f = 0.5$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O} = 8:2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.08 (21H), 1.20-1.40 (м., 22H), 1.47-1.55 (м., 2H), 1.78-1.91 (м., 2H), 5.51 (т.,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 6.95 (уш.с., 1H), 7.43-7.56 (м., 3H), 7.67 (д.,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.85-7.92 (м., 3H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.1, 14.1, 18.6, 22.7, 25.0, 29.1, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 31.9, 35.2, 66.0, 87.0, 105.0, 120.5, 121.1, 125.2, 125.8, 126.7, 128.8, 132.4, 134.1, 153.4$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3326, 3054, 2925, 2863, 2855, 2176, 1711, 1581, 1536, 1496, 1464, 1383, 1345, 1257, 1208, 1102, 1070, 1003, 883, 789, 769, 734, 679, 563 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NO}_2\text{Si}$ : 578.4393, знайдено:

578/4390. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 10% MeOH, 4 мл/хв, 40 °С, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R) 4.2 хв і  $t_R$  (S) 3.3 хв. (R)- і (S)-ізомери мають аналогічні фізичні властивості за виключенням часу утримання на хіральній колонці.

**Пентадек-2-ін-1-ол (2.24)** отримано з 1-тетрадецину **2.8**. До розчину 1-тетрадецину (5 мл, 20.6 ммоль) в сухому ТГФ (150 мл) при перемішування при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону по краплям прибавили *n*-бутиллітій (9.1 мл, 2.5 М розчин в гексані, 22.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 1 год, і додатково 30 хв при кімнатній температурі. Після охолодження до  $-78^\circ\text{C}$  до суміші додали суспензію параформальдегіду (3.09 г, 103 ммол) в ТГФ (50 мл) однією порцією. Суміш залишили перемішуватися на ніч. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду (100 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт.  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =7:3). Вихід 70% (3.23 г). Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [121].

**(2Z)-Пентадек-2-ен-1-ол (2.25)** синтезовано з **2.24**, гідруванням останнього у присутності каталізатора Ліндлара. Розчин **2.24** (1 г, 4.46 ммол) в сухому піридині (10 мл) і каталізатор Ліндлара (50 мг) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 24 год. після чого суміш профільтрували через Celite®. Фільтрат упарили в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Вихід 89% (0.9 г). Безбарвна рідина,  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =6:4). Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [122].

**(2Z)-Пентадек-2-еналь (2.26)** синтезовано окисненням спирту **2.25** за допомогою  $\text{MnO}_2$ . До розчину спирту **2.25** (100 мг, 0.45 ммол) в дихлометані (30 мл) при перемішуванні і  $0^\circ\text{C}$  додали  $\text{MnO}_2$  (470 мг, 5.4 ммол). Після

закінчення додавання суміш перемішували протягом 5-8 год (контроль ТШХ) при кімнатній температурі. Для виділення суміш профільтрували через Celite®. Фільтрат упарили в вакуумі і залишок використали в наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86 (т.,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 1.24 (м., 18H), 1.49 (квінт.,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 2.54–2.63 (м., 2H), 5.94 (ддт.,  $J$  = 11.2, 8.2, 1.6 Гц, 1H), 6.61 (дт.,  $J$  = 11.2, 8.2 Гц, 1H), 10.06 (д.,  $J$  = 8.1 Гц, 1H) м.ч.

**(2Z)-Гептадек-4-ен-1-ін-3-ол (2.23)** отримано приєднанням етинмагнійброміду до альдегіду **2.26**. До розчину альдегіду **2.26** (100 мг, 0.446 ммоль) в сухому ТГФ при перемішуванні і при 0°C в атмосфері аргону по краплям додали етинілмагнійбромід (1.07 мл, 0.5 М розчин в ТГФ, 0.536 ммол). Реакційну суміш перемішували при даній температурі 1 год, потім 1 год при кімнатній температурі. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 65% (72 мг).  $R_f$  = 0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =9:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (т.,  $J$  = 6.9 Гц, 3H), 1.27-1.42 (м., 20H), 1.95 (уш.с., 1H), 2.15 (псевдо.квінт.,  $J$  = 7 Гц, 2H), 2.51 (д.,  $J$  = 2.2 Гц, 1H), 5.17 (уш.с, 1H), 5.60 (м., 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1, 22.7, 27.6, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 (2 C), 29.7 (2 C), 31.9, 58.0, 72.9, 84.0, 128.6, 134.1 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3311, 3022, 2964, 2922, 2852, 2315, 2115, 1655, 1465, 1378, 1304, 1261, 1126, 1015, 968, 909, 719, 650, 626, 595, 583, 572, 562, 555, 542  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}$ : 251.2375, знайдено: 251.2384.

**Ундец-1-ін (2.29)** отримано за методикою 9 і очищено вакуумною перегонкою при 78-80 °C, 17 мбар (2.0 г, 45 %). Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [123].

**Ейкоз-1-ін (2.30)** отримано за методикою 9 і очищено за допомогою колонкової хроматографії (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =10:1) (2.2 г, 52%). Фізичні

характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [124].

**(3S)-1-(Триметилсиліл)тетрадека-1,4-діін-3-ол ((S)-2.33)** синтезовано з алкіну **2.29** і альдегіду **2.7** за методикою 4 з використанням (+)-N-метилефедрину у якості асиметричного індуктора. Прозора рідина, вихід 55% (99 мг).  $R_f = 0.4$  (пентан/Et<sub>2</sub>O= 9:1).  $[\alpha]_D^{20} = -0.54$  (с = 0.515, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.19$  (с, 9H), 0.88 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.27-1.44 (м., 12H), 1.52 (м., 2H), 2.22 (тд.,  $J = 2.1, 6.6$  Гц, 2H), 2.37 (д.,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 5.10 (уш.с., 1H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.0, 14.4, 19.0, 23.0, 28.6, 29.2, 29.4, 29.6, 29.8, 32.2, 53.0, 77.6, 86.1, 89.0, 103.0$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3366, 2956, 2925, 2855, 2291, 2232, 2178, 1465, 1408, 1377, 1329, 1296, 1249, 1141, 1030, 961, 840, 759, 721, 700, 669, 617, 599, 580, 573, 560, 555$  см<sup>-1</sup>; HRMS-DCI (CH<sub>4</sub>)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> розрах. C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>OSi: 277.1988, знайдено: 277.1997. 93% еє визначено за допомогою хіральної СКФ CO<sub>2</sub> хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату **(S)-2.35**.

**(3R)-1-(Триметилсиліл)тетрадека-1,4-діін-3-ол ((R)-2.33)** отримано аналогічно **(S)-2.33**, проте з використанням (-)-N-метилефедрину як асиметричного індуктора у методиці 4, вихід 50% (90 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і **(S)-2.33** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +0.51$  (с = 0.235, CHCl<sub>3</sub>); 91% еє було знайдено за допомогою хіральної СКФ CO<sub>2</sub> хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату **(R)-2.35**.

**(3S)-1-(Триметилсиліл)трікоза-1,4-діін-3-ол ((S)-2.34)** синтезовано з алкіну **2.30** і альдегіду **2.7** за методикою 4 з використанням (+)-N-метилефедрину у якості асиметричного індуктора. Прозора рідина, вихід 60% (87 мг).  $R_f = 0.3$  (пентан/Et<sub>2</sub>O= 9:1).  $[\alpha]_D^{20} = -0.23$  (с = 0.175, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.20$  (с, 9 H), 0.89 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.26-1.44 (м., 30H), 1.52 (м., 2H), 2.22 (тд.,  $J = 2.0, 7.2$  Гц, 2H), 2.58 (д.,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 5.11 (дт.,  $J = 2.0, 7.2$  Гц, 1H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.3, 14.1, 18.8, 22.7,$

28.3, 28.9, 29.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 52.8, 77.3, 85.9, 88.8, 102.6 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3324, 2957, 2913, 2849, 2313, 2231, 2176, 1471, 1377, 1286, 1250, 1139, 1109, 1034, 987, 960, 841, 801, 760, 716, 698, 675, 614, 604, 572, 553 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{OSi}$ : 405.3553, знайдено:405.3563. 90% її визначено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (*S*)-**2.36**.

(*3R*)-1-(Триметилсиліл)трікоза-1,4-діін-3-ол ((*R*)-**2.34**) отримано аналогічно (*S*)-**2.34**, проте з використанням (–)-*N*-метилефедрину як асиметричного індуктора у методиці 4, вихід 55% (80 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і (*S*)-**2.34** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.26$  ( $c = 0.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 92% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії відповідного 1-нафтилкарбамату (*R*)-**2.36**.

1-(Триметилсиліл)тетрадека-1,4-діін-3-іл- *N*-(нафтаген-1-іл) карбамат (*rac*)-**2.35**). Отримано з відповідного спирту і 1-нафтилізоціанату за методикою 3 у вигляді густої рідини, що кристалізується при стоянні. Вихід 80% (25 мг).  $R_f = 0.4$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =9/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.21$  (с., 9H), 0.89 (т.,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 1.27-1.44 (м., 12H), 1.56 (псевдо-квінт.,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 2.27 (тд.,  $J = 2.1, 7.3$  Гц, 2H), 6.20 (т.,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.10 (уш.с., 1H), 7.45-7.55 (м., 3H), 7.68 (д.,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.85-7.94 (м., 3H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.3, 14.2, 18.9, 22.7, 28.2, 28.9, 29.2, 29.3, 29.5, 31.9, 55.2, 74.4, 87.1, 90.4, 99.1, 120.3, 125.3, 125.8, 126.1, 126.3, 128.8, 132.1, 134.1, 152.4$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3573, 3265, 3054, 2956, 2920, 2851, 2313, 2245, 2114, 1725, 1702, 1630, 1596, 1577, 1535, 1505, 1467, 1347, 1313, 1288, 1275, 1251, 1226, 1170, 1154, 1098, 1063, 1036, 1005, 969, 880, 841, 788, 759, 723, 698, 647, 619, 578, 574, 567, 553 \text{ см}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$ : 447.2594, знайдено:447.2581. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2 + 5\% \text{ MeOH}$ , 4 мл/хв, 35 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_{\text{R}}$  (*R*) 7.9 хв і  $t_{\text{R}}$  (*S*) 6.2 хв. (*R*)- і (*S*)-ізомери мають аналогічні фізичні властивості за виключенням часу утримання на хіральній колонці.

**1-(Триметилсиліл)трікоза-1,4-діін-3-іл-N-(нафтален-1-іл) карбамат (рац-2.36).** Отримано з відповідного спирту і 1-нафтилізоціанату за методикою 3 у вигляді густої рідини, що кристалізується при стоянні. Вихід 85% (30 мг).  $R_f = 0.3$  (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ =9/1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.25$  (с., 9H), 0.90 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.28-1.44 (м., 30H), 1.58 (псевдо квінт.,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 2.28 (тд.,  $J = 2.1, 7.0$  Гц, 2H), 6.21 (т.,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.05 (уш.с., 1H), 7.47-7.58 (м., 3H), 7.69 (д.,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.87-7.96 (м., 3H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.4, 14.1, 18.8, 22.7, 28.1, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.7, 31.9, 55.1, 74.3, 87.0, 90.4, 99.0, 120.3, 125.2, 125.8, 126.0$  (2C), 126.3, 128.7, 132.0, 134.0, 152.3 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3557, 3267, 3053, 2957, 2915, 2849, 2324, 2249, 2190, 1725, 1702, 1597, 1577, 1535, 1502, 1471, 1401, 1346, 1313, 1289, 1275, 1252, 1226, 1172, 1156, 1099, 1064, 1029, 1006, 908, 879, 843, 786, 760, 716, 700, 659, 654, 640, 628, 571, 560, 520 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{NO}_2\text{Si}$ : 573.4002, знайдено: 573.4019. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2 + 10\% \text{ MeOH}$ , 4 мл/хв, 35 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R) 7.4 хв і  $t_R$  (S) 5.7 хв. (R)- і (S)-ізомери мають аналогічні фізичні властивості за виключенням часу утримання на хіральній колонці.

**(3R)-Тетрадека-1,4-діін-3-ол ((R)-2.27)** отримано за методикою 5 з (S)-2.33 у якості білого аморфного порошку з виходом 85% (60 мг).  $R_f$  0.4 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $[\alpha]_D^{20} = -4.5$  (с = 0.18,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.89$  (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.29-1.43 (м., 12H), 1.54 (м., 2H), 2.25 (тд.,  $J = 2.1, 7.2$  Гц, 2H), 2.56 (д.,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 5.12 (дд.,  $J = 2.1, 2.4$  Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 18.6, 22.6, 28.2, 28.8, 29.1, 29.2, 29.4, 31.8, 52.2, 72.1, 76.9, 81.5, 86.2$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3311, 3293, 2923, 2853, 2290, 2234, 2121, 1464, 1377, 1328, 1298, 1139, 1015, 929, 798, 722, 654, 645, 544, 520 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}$ : 205.1592, знайдено: 205.1604.

**(3S)-Тетрадека-1,4-діін-3-ол ((S)-2.27)** отримано за методикою 5 з (R)-2.33 у якості білого аморфного порошку з виходом 80% (70 мг). Речовина має такі ж



фізичні характеристики як і **(R)-2.27** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = + 3.17$  ( $c = 0.24$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(3R)-Трикоза-1,4-діін-3-ол ((R)-2.28)** отримано за методикою 5 з **(S)-2.34** у якості білого аморфного порошку з виходом 75% (110 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $[\alpha]_D^{20} = - 1.36$  ( $c = 0.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.91$  (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.29-1.44 (м., 30 H), 1.55 (м., 2 H), 2.25 (тд.,  $J = 2.1, 7.2$  Гц, 2H), 2.35 (д.,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 2.56 (д.,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 5.12 (дт.,  $J = 2.3, 7.2$  Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 18.6, 22.7, 28.2, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 52.1, 72.1, 76.9, 81.5, 86.1$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3273, 3183, 2956, 2920, 2847, 2292, 2225, 2120, 1461, 1426, 1406, 1370, 1293, 1138, 1017, 932, 794, 725, 703, 660, 638, 609, 522$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}$ : 333.3157, знайдено: 333.3170.

**(3S)- Трикоза-1,4-діін-3-ол ((S)-2.28)** отримано за методикою 5 з **(R)-2.34** у якості білого аморфного порошку з виходом 80% (100 мг). Речовина має такі ж фізичні характеристики як і **(R)-2.28** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = + 1.4$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Октадека-1,5-діін-4-ол (2.37)** синтезовано з альдегіду **2.6** за методикою [125]. До суспензії цинкової пудри (35 мг, 0.542 ммоль, 2.4 екв, активовано 5% розчином  $\text{HCl}$ ) в сухому ТГФ (5 мл) додали пропаргілбромід (80%-ний розчин в толуені, 47  $\mu\text{l}$ , 0.427 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону. Після перемішування протягом 1 год до реакційної суміші додали розчин альдегіду **2.6** в сухому ТГФ (1 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Після 15 хв перемішування реакційну суміш профільтрували через Celite®, фільтрат обробили насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату і від екстрагували діетиловим етером. Органічні фази об'єднали, промили насиченим водним розчином натрій хлориду, висушили над магній сульфатом. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Продукт безбарвна рідина, вихід 51% (30.1 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.91$  (т.,  $J = 6.66$  Гц, 3H), 1.20 - 1.32 (м., 18H), 1.51 (с., 2H), 2.11 (т.,  $J = 5.40$  Гц, 1H), 2.17 (д.,

$J = 6.14$  Гц, 1H), 2.21 (тд.,  $J = 7.04, 2.05$  Гц, 2H), 2.58 - 2.63 (м., 2H), 4.47 - 4.56 (уш.м, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 18.6, 22.7, 28.5, 28.8, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 61.0, 71.1, 79.4, 79.7, 86.5$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3313, 2922, 2863, 2280, 2231, 1719, 1465, 1430, 1378, 1330, 1297, 1261, 1137, 1040, 953, 855, 804, 720, 637, 625, 581, 564, 550$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}$ : 263.2375, знайдено: 263.2366.

**Октадека-2,5-діін-4-ол (2.38)** синтезовано приєднанням пропінмагній броміду до альдегіду **2.6**. До розчину альдегіду **2.6** (50 мг, 0.225 ммоль) в 5 мл сухого діетилового етеру при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону додали по краплям 1-пропінілмагній бромід (1.35 мл, 0.675 ммоль, 3екв., 0.5 М розчин в ТГФ) після чого суміш перемішували 1 год при  $0^\circ\text{C}$  і додатково 1 год при кімнатній температурі. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 80% (47 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.89$  (т.,  $J = 6.53$  Гц, 3H), 1.19 - 1.45 (м., 18H), 1.45 - 1.62 (м., 2H), 1.88 (д.,  $J = 2.05$  Гц, 3H), 2.08 (д.,  $J = 6.91$  Гц, 1H), 2.22 (тд.,  $J = 6.90, 1.00$  Гц, 2H), 5.04 - 5.14 (м., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.7, 14.1, 18.7, 22.7, 28.4, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 52.5, 77.2, 77.9, 80.7, 85.3$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3276, 2956, 2916, 2849, 2287, 2254, 2221, 1470, 1376, 1304, 1292, 1153, 1110, 1004, 992, 816, 773, 716, 655, 577, 562$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}$ : 263.2375, знайдено: 263.2385.

**1-Циклопропілпентадец-2-ін-1ол (2.39)** синтезовано за методикою 8 з циклопропілкарбальдегіду **2.41** і 1-тетрадецину **2.8**. В'язка рідина. Вихід 72% (89 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.35 - 0.60$  (м., 4H), 0.88 (т.,  $J = 6.40$  Гц, 3H), 1.13 - 1.42 (м., 19H), 1.42 - 1.56 (м., 2H), 1.90

(уш.с., 1H), 2.19 (тд.,  $J = 7.04, 2.05$  Гц, 2H), 4.24 (уш.с., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.3, 3.1, 14.1, 17.3, 18.6, 22.7, 28.6, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 65.9, 78.7, 85.9$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3319, 3083, 3006, 2922, 2853, 2254, 2226, 1727, 1465, 1432, 1377, 1328, 1309, 1270, 1207, 1149, 1131, 1024, 1007, 966, 917, 855, 830, 721, 620, 588, 563$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}$ : 265.2531, знайдено: 265.2540.

**(2E)-Пентадец-2-ен-1-ол (2.41)** [126]. До розчину ЛАГ (26 мг, 0.685 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемішуванні додали по краплям розчин **2.24** (90 мг, 0.401 ммоль) в ТГФ. Після 10 хв перемішування, суміш нагріли до кипіння і перемішували при кипятінні 20 год, після чого охолодили до  $0^\circ\text{C}$  і додали по краплям 1М розчину  $\text{HCl}$ . Водний розчин екстрагували тричі, органічні фази промили і висушили над магній сульфатом. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Продукт безбарвна рідина, вихід 99% (90 мг).  $R_f$  0.2 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.88$  (т.,  $J = 6.3$  Гц, 3H), 1.18-1.43 (м., 20H), 1.58 (уш.с., 1H), 2.02 (дт.,  $J = 7.2, 6.6$  Гц, 2H), 4.06 (д.,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 5.53-5.75 (м., 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -14.3, 22.8, 29.3, 29.5, 29.7, 29.8, 32.0, 32.4, 64.0, 128.9, 133.8$  м.ч.;

**(2-Додecilциклопропіл)метанол (2.42)**. До розчину диетилцинку (1.1М розчин в толуені, 0.14 мл, 0.154 ммоль) в ДХМ (1.5 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону по краплям додали  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (19  $\mu\text{l}$ , 0.288 ммоль). Суміш перемішували при даній температурі 15 хв, після чого розчин **2.41** (35 мг, 0.154 ммоль) в сухому ДХМ (3 мл) і  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr}_4)$  (2  $\mu\text{l}$ , 0.006 ммоль, 5 мол. %) додали по краплям, і реакцію залишили перемішуватися протягом 15 год при кімнатній температурі. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у

вигляді прозорої рідини. Вихід 91% (34 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.24-0.40 (м., 2H), 0.51-0.64 (м., 1H), 0.74-0.94 (м., 4H), 1.12-1.44 (м., 22H), 1.44-1.56 (уш.с., 1H), 3.42 (дд.,  $J$  = 11.1, 6.9 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -10.1, 14.2, 17.3, 21.3, 22.8, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 32.0, 33.7, 67.3 м.ч.

**2-Додецилциклопропан-1-карбальдегід (рац-транс-2.43).** До розчину **2.42** (68 мг, 0.284 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C в одну порцію додали суміш ПХХ (118 мг, 0.535 ммоль) і силікагелю (118 мг). Після чого суміш перемішували при 0°C 1 год і додатково 4 год при кімнатній температурі (ТШХ контроль), наступне фільтрування через Celite®, упарювання розчинника в вакуумі і колонкова хроматографія приводять до продукту у вигляді прозорої рідини. Вихід 72% (49 мг).  $R_f$  0.6 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 7:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.87 (т.,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 0.88-0.95 (м., 1 H), 1.17-1.41 (м., 23 H), 1.41-1.51 (м., 1 H), 1.56-1.64 (м., 1 H), 8.97 (д.,  $J$  = 5.60 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -14.3, 15.0, 22.8, 29.2, 29.4, 29.5, 29.7, 29.8, 30.7, 32.0, 32.8, 201.3 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 2922, 2852, 2722, 1708, 1465, 1402, 1289, 1168, 1021, 864, 721, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$ : 237.2218, знайдено: 237.2220, найінтенсивніший пік 255.2315 відповідає  $[\text{M}+\text{CH}_5]^+$ .

**1-(2-Додецилциклопропіл)проп-2-ін-1-ол (рац-транс-2.40)** синтезували приєднанням етинілмагній броміду до альдегіду **2.43**. До розчину **2.43** (36 мг, 0.151 ммоль) в сухому ТГФ (8 мл) при 0°C в атмосфері аргону прикапали етинілмагній бромід (0.75 мл, 0.377 ммоль, 0.5М розчин в ТГФ). Після чого суміш перемішували при 0°C додатково 1 год і 5 год при кімнатній температурі. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 65% (26 мг), суміш

діастереомерів. Розділення суміші на звичайній колонці дозволило отримати дві пари діастереомерів 8 мг і 7 мг відповідно.

Перша пара діастереомерів:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.30-0.38 (м., 1H), 0.59-0.66 (м., 1H), 0.78-0.88 (м., 1H), 0.88 (т.,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 0.94-1.02 (м., 1H), 1.18-1.44 (м., 22H), 1.78 (д.,  $J$  = 6 Гц, 1H), 2.43 (д.,  $J$  = 2.4 Гц, 1H) 4.19 (тд.,  $J$  = 6.4, 2 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -8.8, 14.3, 17.7, 22.8, 24.7, 29.5, 29.6, 29.8, 32.0, 33.5, 65.4, 73.0 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3600, 3100, 3271, 2916, 2849, 2119, 1499, 1467, 1408, 1287, 1262, 1158, 1094, 1052, 1022, 957, 815, 677, 595, 554  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$ : 265.2531, знайдено: 265.2521

Друга пара діастереомерів:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.34-0.41 (м., 1H), 0.56-0.63 (м., 1H), 0.78-0.88 (м., 1H), 0.88 (т.,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 0.93-1.02 (м., 1H), 1.21-1.44 (м., 22H), 1.78 (д.,  $J$  = 6.4 Гц, 1H), 2.43 (д.,  $J$  = 2 Гц, 1H) 4.12 (тд.,  $J$  = 6.4, 2 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -10.6, 14.3, 16.0, 22.8, 24.8, 29.5, 29.6, 29.8, 32.0, 33.5, 65.6, 73.0 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3600, 3100, 3275, 2916, 2850, 2120, 1500, 1467, 1397, 1300, 1262, 1182, 1076, 1008, 951, 803, 672, 584, 530  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$ : 265.2531, знайдено: 265.2547

**Гептадека-1,4-діін-3-он (2.44)** синтезовано окисненням *рац-2.10*. До розчину *рац-2.10* (106 мг, 0.43 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C в одну порцію додали перйодинан Десса-Мартіна (275 мг, 0.65 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-5 год (контроль ТШХ). Після чого насичений водний розчин натрій хлориду і діетиловий етер було додано і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 85% (89 мг).  $R_f$  0.8-0.9 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.86 (т.,  $J$  = 6.9 Гц, 3H), 1.20–1.41 (м., 18H), 1.59

(псевдо.квint.,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 2.39 (т.,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 3.26 (с., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0, 19.1, 22.6, 27.4, 28.8, 28.9, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 77.9, 81.9, 82.2, 96.9, 160.3$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3298, 3256, 2923, 2853, 2222, 2097, 1633, 1465, 1422, 1377, 1350, 1325, 1291, 1260, 1208, 1003, 962, 804, 725, 687, 645, 614, 573, 557$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}$ : 247.2062, знайдено: 247.2052.

**1-(Триметилсиліл)гептадека-1,4-діін-3-он (2.46)** синтезовано окисненням *рац-2.9*. До розчину *рац-2.9* (50 мг, 0.15 ммоль) в ДХМ (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в одну порцію додали ПХХ (67 мг, 0.31 ммоль), після чого суміш перемішували 8 год при кімнатній температурі, реакційну суміш профільтрували через Celite®. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Продукт безбарвна рідина. Вихід 74% (37 мг).  $R_f$  0.8 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.24$  (с., 9H), 0.87 (т.,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.24–1.41 (м., 18H), 1.59 (псевдо квint.,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.38 (т.,  $J = 7.2$  Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.9, 14.1, 19.1, 22.6, 27.4, 28.8, 29.0, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6$  (2C), 31.9, 82.1, 96.0, 97.7, 102.7, 160.7 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 2924, 2854, 2224, 2151, 1627, 1465, 1421, 1377, 1325, 1252, 1210, 1163, 1114, 1005, 843, 760, 723, 636, 606, 496$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{OSi}$ : 319.2458, знайдено: 319.2448.

**3-Метил-1-(триметилсиліл)гептадека-1,4-діін-3-ол (2.46)** отримано приєднанням метилмагній броміду до **2.46**. До розчину **2.46** (40 мг, 0.126 ммоль) в сухому діетиловому етері (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону прикапали метилмагній бромід (41  $\mu\text{l}$ , 0.126 ммоль, 3М розчин в діетиловому етері). Після чого суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  0.5 год і 3 год при кімнатній температурі. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати

чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 93% (39 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.17 (с., 9H), 0.88 (т.,  $J$  = 7.2 Гц, 3H), 1.26–1.36 (м., 18H), 1.51 (псевдо квінт.,  $J$  = 7.0 Гц, 2H), 1.72 (с., 3H), 2.20 (т.,  $J$  = 7.0 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.24, 14.1, 18.6, 22.7, 28.3, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 32.2, 60.3, 81.5, 83.7, 86.2, 106.6 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3375, 3311, 3252, 2942, 2922, 2853, 2241, 2115, 2100, 1463, 1365, 1322, 1208, 1135, 1060, 1035, 919, 885, 859, 831, 718, 640, 628, 603, 565, 561, 545  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{OSi}$ : 335.2770, знайдено: 335.2761.

**3-Метилгептадека-1,4-діін-3-ол (2.45)** синтезовано за методикою 5 з **2.47**. Вихід 70% (22 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.88 (т.,  $J$  = 6.6 Гц, 3H), 1.26–1.38 (м., 18H), 1.53 (псевдо квінт.,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 1.75 (с., 3H), 2.20 (т.,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 2.53 (с., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1, 18.6, 22.7, 28.3, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 32.0, 59.8, 70.1, 81.1, 84.0, 85.5 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3394, 3312, 3294, 2992, 2922, 2853, 2247, 2115, 2080, 1725, 1623, 1465, 1368, 1329, 1210, 1140, 1075, 1030, 923, 890, 868, 844, 721, 650, 632, 606, 589, 575, 568, 557, 545  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}$ : 263.2375, знайдено: 263.2385.

**(3*R*,18*R*)-3,18-Дигідрокси-20-[тріс(пропан-2-іл)силіл]ікоза-4,16-дієн-1,19-діін-1-іл] тріс (пропан-2-іл) силан ((*R,R*)-3.7).** Синтезовано за методикою 1. Вихід 70% (22 мг), прозоре масло.  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -28.0 (с = 6.8,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.08 (с., 42H), 1.18-1.47 (м., 16H), 1.83 (с., 2H), 2.06 (кв.,  $J$  = 6 Гц, 4H), 4.84 (д.,  $J$  = 6 Гц, 2H), 5.60 (ддт.,  $J$  = 1.4, 5.8, 15.3 Гц, 2H), 5.94 (дтд.,  $J$  = 1.3, 6.8, 15.1 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.3, 18.7, 29.1, 29.2, 29.6, 29.7, 32.1, 63.5, 87, 107.1, 129.1, 134.3 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3600, 3314, 2924, 2893, 2864, 2757, 2724, 2247, 2170, 1728, 1668, 1462, 1383, 1366, 1302, 1244, 1088, 1074, 1017, 996, 965, 907, 882, 812, 733, 674, 659, 619, 578, 550  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{38}\text{H}_{71}\text{O}_2\text{Si}_2$ : 615.4966, знайдено: 615.4993.

**(3*R*,4*E*,16*E*,18*R*)-Ікоза-4,16-дієн-1,19-діін-3,18-діол ((*R,R*)-3.1).**

Синтезовано за методикою 2. Вихід 90% (18 мг), прозоре масло. *R<sub>f</sub>* 0.3 (пентан/Et<sub>2</sub>O, 3:2);  $[\alpha]_D^{20} = -26.4$  ( $c = 2.5$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.01$ -1.54 (м., 8H), 1.95-2.15 (м., 2H), 2.55 (д.,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 4.82 (ддд.,  $J = 1.1$ , 2.2, 6.2 Гц, 1H), 5.59 (ддт.,  $J = 1.5$ , 6.1, 15.3 Гц, 1H), 5.90 (дтд.,  $J = 1.2$ , 6.8, 15.0 Гц, 1H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 28.8$ , 29.1, 29.4, 29.5, 31.9, 62.7, 74.0, 83.4, 128.4, 134.5 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3271$ , 3030, 2919, 2849, 2223, 2111, 2049, 1671, 1466, 1430, 1397, 1263, 1190, 1136, 1085, 1038, 1009, 968, 962, 923, 900, 889, 843, 809, 719, 676, 665, 656, 589, 572, 557, 549 см<sup>-1</sup>; MS-DCI (NH<sub>3</sub>) *m/z* 320 (100%, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). 94% еє і 50:50 *dl/мезо* було знайдено за допомогою хіральної СКФ CO<sub>2</sub> хроматографії 1-нафтилкарбамату (*R,R*)-3.9.

**(4*E*,16*E*)-18-{[(Нафтален-1-іл)карбамоїл]оксі}-1,20-біс[тріс(пропан-2-іл)силіл]ікоза-4,16-дієн-1,19-діін-3-іл N-(нафтален-1-іл)карбамат ((*R,R*)-3.8).**

Сполуку синтезовано за методикою 3. Вихід 65% (20 мг), густа рідина, що кристалізується з часом. *R<sub>f</sub>* 0.5 (пентан/Et<sub>2</sub>O, 8:2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.10$  (с., 21H), 1.35 (м., 8H), 2.00-2.17 (м., 2H), 5.65 (дд.,  $J = 6.2$ , 15.1 Гц, 1H), 5.91-6.04 (м., 1H), 6.13 (дт.,  $J = 6.8$ , 14.3 Гц, 1H), 6.98 (с., 1H), 7.38-7.59 (м., 3H), 7.67 (д.,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.75-8.06 (м., 3H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11.3$ , 18.8, 28.9, 29.3, 29.6, 29.8, 32.1, 66.2, 77.2, 88.8, 103.2, 120.6, 125.2, 125.3, 126.0, 126.1, 126.4, 128.9, 132.5, 134.2, 137.2, 153.3 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3336$ , 3227, 3053, 2925, 2863, 2177, 1842, 1709, 1647, 1598, 1580, 1534, 1495, 1463, 1403, 1382, 1366, 1346, 1258, 1206, 1176, 1100, 1067, 1027, 997, 964, 919, 882, 829, 790, 769, 730, 678, 566, 558, 529 см<sup>-1</sup>; HRMS-DCI (CH<sub>4</sub>) *m/z* [M]<sup>+</sup> розрах. C<sub>60</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>: 952.5987, знайдено: 952.5970.

**(4*E*,16*E*)-18-{[(Нафтален-1-іл)карбамоїл]окси}ікоза-4,16-дієн-1,19-діін-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат ((*R,R*)-3.9).** Сполуку синтезовано за методикою 3 з (*R,R*)-3.1. Вихід 60% (15 мг), густа рідина, що кристалізується з часом. *R<sub>f</sub>* 0.3 (пентан/Et<sub>2</sub>O, 3:1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.21$ -1.32 (м., 8H), 1.42-1.49 (м., 2H), 2.12 (квінт.,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 2.66 (д.,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 5.66 (дд.,



$J = 6.8, 15.0$  Гц, 1H), 5.97 (ддд.,  $J = 1.1, 2.2, 6.3$  Гц, 1H), 6.12 (дд.,  $J = 6.8, 15.3$  Гц, 1H), 7.03 (с., 1H), 7.49-7.55 (м., 3H), 7.69 (д.,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.94-7.89 (м., 3H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.6, 29.2, 29.4, 29.5, 29.7, 32.0, 65.4, 75.1, 77.2, 80.0, 120.3, 124.5, 125.1, 125.8, 126.0, 126.3, 128.8, 132.2, 134.1, 137.5, 152.9$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3297, 3051, 2924, 2852, 2124, 1712, 1629, 1598, 1578, 1536, 1496, 1465, 1437, 1402, 1373, 1346, 1256, 1207, 1176, 1100, 1068, 1026, 1000, 964, 874, 791, 769, 731, 665, 639, 571, 489$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}]^+$  розрах.  $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$ : 641.3379, знайдено: 641.3400. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak IA-3 (4.6x100 мм), СК  $\text{CO}_2 + 25\%$  MeOH, 2.7 мл/хв, 40 °C, 130 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R,R) 14.99 хв,  $t_R$  (R,S) 17.13 хв і  $t_R$  (S,S) 18.71 хв.

**Тетрадека-1,13-діін (3.11).** Синтезовано за методикою 9, враховано стехіометрію у випадку двох реагуючих груп в молекулі. Вихід 80% (910 мг) Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [127].

**[(3S,14S) - 3,14 – Дигідрокси – 16 - (триметилсиліл)гексадека - 1,4,12,15-тетраїн – 1 - іл]триметилсилан ((S,S)-3.13).** Синтезовано за методикою 4 з використанням (+)-*N*-метилефедрину у якості асиметричного індуктора. Прозора рідина, вихід 90% (358 мг). .  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.75$  ( $c = 2.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.19$  (с., 18H), 1.40-1.47 (м., 4H), 1.51-1.60 (м., 4H), 2.17 (д.,  $J = 6$  Гц, 2H), 2.26 (тд.,  $J = 2.1, 7$  Гц, 4H), 5.12 (дт.,  $J = 2.1, 7.3$  Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.17, 18.7, 28.1, 28.3, 52.8, 77.6, 85.6, 88.9, 102.7$  м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3328, 3276, 2931, 2852, 2682, 2351, 2292, 2226, 2120, 1630, 1498, 1461, 1426, 1359, 1305, 1293, 1207, 1139, 1018, 933, 796, 692, 667, 604, 540, 518, 462$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}]^+$  розрах.  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2$ : 386.2097, знайдено: 386.2080. 78% ee і 62:38 *dl*/мезо було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії 1-нафтилкарбамату (S,S)-3.15.

**[(3*R*,14*R*) - 3,14 – Дигідроокси – 16 – (триметилсиліл)гексадека – 1,4,12,15-тетраїн – 1 – іл]триметилсилан ((*R,R*)-3.13).** Отримано аналогічно (*S,S*)-3.13, проте з використанням (–)-*N*-метилефедрину як асиметричного індуктора у методиці 4, вихід 85% (273 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і (*S,S*)-3.13 за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +1.68$  ( $c = 2.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**[(3*R*,18*R*) - 3,18 – Дигідроокси – 20 – (триметилсиліл)ікоза – 1,4,16,19-тетраїн – 1 – іл]триметилсилан ((*R,R*)-3.14).** Синтезовано за методикою 4 з використанням (–)-*N*-метилефедрину у якості асиметричного індуктора. Прозора рідина, вихід 85% (197 мг). . *Rf* 0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $[\alpha]_D^{20} = +1.76$  ( $c = 1.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.18$  (с., 18H), 1.44-1.18 (м., 12H), 1.60-1.44 (м., 4H), 2.21 (тд.,  $J = 7.1$ , 2.1 Гц, 4H), 2.29 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 5.09 (дт.,  $J = 7.1$ , 2.1 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.2$ , 18.9, 28.4, 28.9, 29.2, 29.5, 52.9, 77.4, 85.9, 88.9, 102.7 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3516$ , 3000, 2928, 2855, 2654, 2291, 2232, 2177, 1950, 1707, 1627, 1463, 1429, 1408, 1369, 1328, 1295, 1249, 1141, 1029, 962, 839, 759, 737, 700, 668, 647, 617, 593, 573, 506  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[M]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$ : 442.2721, знайдено: 442.2723. 76% еє і 77:23 *dl/мезо* було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії 1-нафтилкарбамату (*R,R*)-3.16.

**[(3*S*,18*S*) - 3,18 – Дигідроокси – 20 – (триметилсиліл)ікоза – 1,4,16,19-тетраїн – 1 – іл]триметилсилан ((*S,S*)-3.14).** Отримано аналогічно (*R,R*)-3.14, проте з використанням (+)-*N*-метилефедрину як асиметричного індуктора у методиці 4, вихід 80% (190 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і (*R,R*)-3.14 за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = -1.6$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). 87% еє і 90:10 *dl/мезо* було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії 1-нафтилкарбамату (*S,S*)-3.16.

**[(3*R*,18*S*) - 3,18 – Дигідроокси – 20 – (триметилсиліл)ікоза – 1,4,16,19-тетраїн – 1 – іл]триметилсилан ((*мезо*)-3.14).** У колбу ємністю 25 мл помістили  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (920 мг, 2.53 ммоль, 8 екв.), (+)-*N*-метилефедрин (453 мг,

2.53 ммоль, 8 екв.) і продули аргоном протягом 15 хв. Після чого в колбу додали ДХМ (10 мл) і триетиламін (256 мг, 2.53 ммоль, 8 екв.). Отриману суміш активно перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Алкін (**R**)-**3.17** (100 мг, 0.36 ммоль, 1 екв., розчин в 1 мл ДХМ) було додано однією порцією. Після 1 год перемішування альдегід **2.7** (160 мг, 1.24 ммоль, 4 екв.) додали по краплям і суміш перемішували протягом ночі. Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 70% (100 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.19 с., 18H), 1.18-1.42 (м., 12H), 1.45-1.61 (м., 4H), 2.15 (д.,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 2.22 (тд.,  $J$  = 2.1, 7.2 Гц, 4H), 5.09 (дт.,  $J$  = 2.0, 7.2 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.1, 18.9, 28.4, 29.0, 29.2, 29.6, 52.9, 77.4, 86.0, 89.0, 102.7 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3520, 3006, 2925, 2860, 2652, 2289, 2229, 2175, 1953, 1709, 1624, 1460, 1425, 1410, 1363, 1320, 1298, 1253, 1146, 1024, 959, 841, 750, 732, 708, 660, 641, 611, 599, 569, 509  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ : 465.2621, знайдено: 465.2617. 89:11 *dl*/*мезо* було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії 1-нафтилкарбамату *мезо*-**3.16**.

(**3S**, **14S**)-Гексадека-1,4,12,15-тетраїн-3,14-діол ((**S,S**)-**3.2a**). Отримано за методикою 5 з (**R,R**)-**3.13** у якості білого аморфного порошку з виходом 80% (75 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 14 ( $c$  = 0.7,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.32-1.46 (м., 4H), 1.46-1.61 (м., 4H), 2.23 (тд.,  $J$  = 2.1, 7.0 Гц, 4H), 2.54 (м., 4H), 5.10 (дт.,  $J$  = 2.2, 4.6 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.5, 27.9, 28.1, 52.1, 72.2, 81.5, 85.8 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3267, 2945, 2842, 2298, 2216, 2122, 1485, 1455, 1416, 1332, 1322, 1318, 1294, 1119, 1008, 956, 934, 799, 758, 722, 685, 661, 578, 495  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  розрах.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$ : 225.1279, знайдено: 225.1284.

**(3*R*, 14*R*)-Гексадека-1,4,12,15-тетраїн-3,14-діол ((*R,R*)-3.2a).** Отримано аналогічно **(*S,S*)-3.2a**, вихід 75% (70 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і **(*S,S*)-3.2a** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = -12$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(3*S*, 18*S*)-Ікоза-1,4,16,19-тетраїн-3,18-діол ((*S,S*)-3.2b).** Отримано за методикою 5 з **(*R,R*)-3.14** у якості білого аморфного порошку з виходом 75% (60 мг).  $R_f$  0.35 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2); т.пл. 54-55°C;  $[\alpha]_D^{20} = -5.0$  ( $c = 6.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.10$ -1.42 (м., 12H), 1.42-1.63 (м., 4H), 2.20 (тд.,  $J = 2.1$ , 7.1 Гц, 4H), 2.53 (д.,  $J = 2.3$  Гц, 2H), 2.58 (д.,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 2.09 (дд.,  $J = 2.0$ , 4.8 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.7$ , 28.3, 28.8, 29.1, 29.4, 52.2, 72.3, 77.1, 81.6, 86.1 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3274$ , 2922, 2848, 2292, 2226, 2118, 1497, 1461, 1426, 1352, 1332, 1314, 1284, 1139, 1011, 976, 930, 797, 752, 724, 692, 659, 576, 499  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2$ : 299.2011, знайдено: 299.2017.

**(3*R*, 18*R*)-Ікоза-1,4,16,19-тетраїн-3,18-діол ((*R,R*)-3.2b).** Отримано аналогічно **(*S,S*)-3.2b**, вихід 70% (75 мг); речовина має такі ж фізичні характеристики як і **(*S,S*)-3.2b** за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +5.8$  ( $c = 7.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(3*R*, 18*S*)-Ікоза-1,4,16,19-тетраїн-3,18-діол ((*R,S*)-3.2b).** Отримано за методикою 5 з **мезо-3.14** у якості білого аморфного порошку з виходом 70% (50 мг).  $R_f$  0.35 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.28$  (с., 8H), 1.37 (с., 4H), 1.52 (ддт.,  $J = 6.5$ , 7.5, 8.8 Гц, 4H), 2.18 (д.,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 2.23 (тд.,  $J = 2.1$ , 7.1 Гц, 4H), 2.55 (д.,  $J = 2.3$  Гц, 2H), 5.10 (дкв.,  $J = 2.2$ , 7.5 Гц, 2H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.8$ , 28.4, 28.9, 29.2, 29.5, 52.4, 72.4, 77.1, 81.6, 86.3 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3271$ , 2926, 2842, 2293, 2224, 2119, 1494, 1465, 1428, 1351, 1335, 1312, 1281, 1135, 1013, 971, 929, 795, 754, 728, 694, 657, 578, 497  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2$ : 299.2011, знайдено: 299.2015.

**14-{[(Нафтален-1-іл)карбамоїл]окси}-1,16-біс (триметилсиліл) гексадека - 1,4,12,15 - тетраїн-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (суміш діастереоізомерів 3.15).** Сполуку синтезовано за методикою 3 з **3.13** (отримано за методикою 8 приєднанням альдегіду **2.7** до відповідного діїну). Вихід 65% (30 мг), густа рідина, що кристалізується з часом.  $R_f$  0.4 (пентан/Et<sub>2</sub>O, 8:2); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.23 (с., 18H), 1.40-1.50 (м., 4H), 1.52-1.60 (м., 4H), 2.28 (тд.,  $J$  = 2.1, 6.8 Гц, 4H), 6.20 (тд.,  $J$  = 2.1, 1.3 Гц, 2H), 7.10 (с., 2H), 7.44-7.59 (м., 6H), 7.65-7.75 (м., 2H), 7.83-7.96 (м., 6H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  – 0.3, 18.7, 27.9, 28.2, 55.1, 74.5, 86.8, 90.4, 98.9, 120.3, 125.2, 125.9, 126.0, 126.3, 128.8, 132.0, 134.0, 152.4 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3328, 3053, 2935, 2859, 2308, 2243, 2186, 1931, 1714, 1629, 1598, 1579, 1537, 1496, 1463, 1437, 1403, 1372, 1346, 1308, 1291, 1250, 1204, 1175, 1155, 1098, 1067, 1029, 996, 953, 909, 843, 791, 760, 731, 702, 657, 641, 629, 608, 563, 548 см<sup>-1</sup>; HRMS-DCI (CH<sub>4</sub>)  $m/z$  [M]<sup>+</sup> розрах. C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: 724.3153, знайдено: 724.3181. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m (4.6x250 мм), СК CO<sub>2</sub> + 20% MeOH, 4 мл/хв, 35 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R,R) 10.5 хв,  $t_R$  (R,S) 9.02 хв і  $t_R$  (S,S) 7.22 хв.

**18-{[(Нафтален-1-іл)карбамоїл]окси}-1,20-біс(триметилсиліл)ікоза-1,4,16,19-тетраїн-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (суміш діастереоізомерів 3.16).** Сполуку синтезовано за методикою 3 з **3.14** (отримано за методикою 8 приєднанням альдегіду **2.7** до відповідного діїну). Вихід 50% (25 мг), густа рідина, що кристалізується з часом.  $R_f$  0.4 (пентан/Et<sub>2</sub>O, 8:2); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.24 (с., 18H), 1.23–1.44 (м., 12H), 1.44-1.60 (м., 4H), 2.25 (тд.,  $J$  = 7.1, 2.1 Гц, 4H), 6.19 (т.,  $J$  = 2.1 Гц, 2H), 7.07 (с., 2H), 7.41-7.57 (м., 6H), 7.62-7.74 (м., 2H), 7.80-8.00 (м., 6H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  – 0.2, 19.0, 28.3, 29.0, 29.2, 29.6, 55.3, 74.5, 87.2, 90.6, 99.1, 120.4, 125.4, 125.9, 126.2, 126.5, 128.9, 132.2, 134.2, 152.5 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3301, 3060, 2958, 2928, 2855, 2242, 2186, 1943, 1732, 1699, 1659, 1630, 1599, 1551, 1504, 1465, 1435, 1405, 1393, 1374, 1346, 1304, 1275, 1246, 1198, 1177, 1164, 1119, 1101, 1067, 1027, 996, 954, 932,

902, 843, 792, 770, 732, 712, 701, 650, 590, 561  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$  розрах.  $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ : 707.3305, знайдено: 707.3307. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: ІС  $3\mu\text{m}$  (4.6x100 мм), СК  $\text{CO}_2 + 20\%$  MeOH, 2.5 мл/хв, 35 °С, 130 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R,R) 9.89 хв,  $t_R$  (R,S) 9.68 хв і  $t_R$  (S,S) 9.45 хв.

**18-[(Нафтален-1-іл)карбамоїл]окси}-1,20-біс(триметилсиліл)ікоза-1,4,16,19-тетраїн-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (мезо-3.16).** Сполуку синтезовано за методикою 3 з мезо-3.14. Вихід 50% (25 мг).  $R_f$  0.4 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.22 (с., 18H), 1.25 (с., 8H), 1.36 (м., 4H), 1.48-1.60 (м., 4H), 2.25 (тд.,  $J$  = 2.1, 7.1 Гц, 4H), 6.19 (уш.с, 2H), 7.08 (с., 2H), 7.52 (с., 6H), 7.68 (д.,  $J$  = 8.5 Гц, 2H), 7.83-7.96 (м., 6H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  – 0.2, 19.0, 28.3, 29.0, 29.2, 29.6, 55.3, 74.5, 87.2, 90.6, 99.1, 120.4, 125.4, 125.9, 126.2, 126.5, 128.9, 132.2, 134.2, 152.5 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3306, 3058, 2956, 2926, 2858, 2244, 2183, 1946, 1731, 1695, 1655, 1631, 1594, 1550, 1508, 1469, 1431, 1408, 1391, 1376, 1341, 1308, 1271, 1242, 1195, 1172, 1161, 1113, 1109, 1061, 1022, 998, 951, 936, 901, 845, 796, 771, 731, 711, 705, 656, 594, 563  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах.  $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaSi}_2$ : 803.3676, знайдено: 803.3683. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: ІС  $3\mu\text{m}$  (4.6x100 мм), СК  $\text{CO}_2 + 20\%$  MeOH, 2.5 мл/хв, 35 °С, 130 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R,R) 9.89 хв,  $t_R$  (R,S) 9.68 хв і  $t_R$  (S,S) 9.45 хв.

**(3R)-1-(Триметилсиліл)гептадека-1,4,16-триїн-3-ол ((R)-3.17).** Отримано за методикою 4, з використанням 4 екв.  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , 4 екв. (–)-*N*-метилефедрину, 4 екв. триетиламіну, 1 екв. діїну 3.11 і 1 екв. альдегіду 2.7. Вихід 85% (140 мг).  $R_f$  0.35 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1);  $[\alpha]_D^{20}$  – 3.2 (с 5.8,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.18 (с., 9H), 1.17-1.44 (м., 12H), 1.51 (псевдо кв.,  $J$  = 8.4 Гц, 4H), 1.94 (т.,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 2.09-2.27 (м., 4H), 2.38 (д.,  $J$  = 7.1 Гц, 1H), 5.09 (дт.,  $J$  = 7.1, 2.1 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  – 0.2, 18.5, 18.8, 28.4, 28.6, 28.8, 28.9, 29.2, 29.5, 52.8, 68.2, 77.2, 77.4, 84.8, 85.8, 88.8, 102.7 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3310, 2927, 2855, 2290, 2232, 2177, 2117, 1464, 1431, 1370, 1328, 1295, 1249, 1141,

1030, 961, 841, 760, 721, 700, 622, 574, 559  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  розрах.  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{OSi}$ : 317.2301, знайдено: 317.2310. 95% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії 1-нафтилкарбамату (*R*)-**3.18**.

**1-(Триметилсиліл)гептадека-1,4,16-триїн-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат ((*R*)-**3.18**)**. Синтезовано з (*R*)-**3.17** за методикою 3. Вихід 50% (20 мг). *Rf* 0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.24 (с., 9H), 1.20-1.45 (м., 12H), 1.45-1.62 (м., 4H), 1.96 (т.,  $J$  = 2.7 Гц, 1H), 2.19 (тд.,  $J$  = 2.6, 7.0 Гц, 2H), 2.28 (тд.,  $J$  = 2.1, 7.1 Гц, 2H), 6.21 (т.,  $J$  = 2.1 Гц, 1H), 7.11 (с., 1H), 7.62-7.44 (м., 3H), 7.70 (д.,  $J$  = 8.5 Гц, 1H), 7.83-8.12 (м, 3H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  – 0.3, 18.4, 18.8, 28.2, 28.5, 28.8, 28.9, 29.1, 29.5, 55.2, 68.1, 74.4, 84.8, 87.1, 90.4, 99.0, 120.3, 125.2, 125.8, 126.1, 126.3, 128.8, 132.1, 134.1, 152.4 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3320, 3022, 2932, 2841, 2130, 1720, 1619, 1588, 1588, 1526, 1476, 1452, 1417, 1415, 1385, 1325, 1261, 1203, 1155, 1123, 1028, 1016, 1010, 952, 884, 785, 763, 741, 644, 631, 551  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{Si}$ : 486.2828, знайдено: 486.2832. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$  (4.6x250 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 10% MeOH, 4 мл/хв, 40  $^\circ\text{C}$ , 150 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (*R*) 5.47 хв і  $t_R$  (*S*) 4.05 хв.

**Октадека-1.2-дієн-5-ін-4-ол (рац-4.3)**. Синтезовано з **2.10** за методом Ma [115] з використанням CuI замість CuBr у вигляді рідини. Вихід 95% (100 мг). *Rf* 0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.89 (т.,  $J$  = 6.70 Гц, 3H), 1.22 - 1.45 (м., 18H), 1.45 - 1.57 (м., 2H), 1.91 (д.,  $J$  = 6.14 Гц, 1H), 2.23 (тд.,  $J$  = 7.04, 1.79 Гц, 2H), 4.88 - 4.99 (м., 3H), 5.39 (кв.,  $J$  = 6.23 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 18.7, 22.7, 28.5, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 60.7, 78.5, 79.3, 86.6, 93.6, 207.4 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3318, 2922, 2853, 2228, 1957, 1708, 1465, 1377, 1330, 1274, 1139, 1106, 1014, 843, 793, 773, 720, 580  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}$ : 263.2375, знайдено: 263.2387. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: IC-3 (4.6x100 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 3% MeOH, 2 мл/хв, 35  $^\circ\text{C}$ , 130 бар, УФ 210 нм,  $t_R$  (*R*) 4.3 хв і  $t_R$  (*S*) 4.5 хв.

**(R)-Октадека-1.2-дієн-5-ін-4-ол ((R)-4.3)** синтезовано аналогічно *рац*-4.3 з використанням **(R)-2.10** у якості вихідної речовини. Вихід 92% (87 мг);  $ee = 96\%$  було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $CO_2$  хроматографії. Речовина має такі ж фізичні характеристики як і *(рац)*-4.3 за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = -37$  ( $c = 9.36$ ,  $CHCl_3$ ).

**(S)-Октадека-1.2-дієн-5-ін-4-ол ((S)-4.3)** синтезовано аналогічно *рац*-4.3 з використанням **(S)-2.10** у якості вихідної речовини. Вихід 88% (78 мг);  $ee = 88\%$  було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $CO_2$  хроматографії. Речовина має такі ж фізичні характеристики як і *(рац)*-4.3 за виключенням знаку кута оптичного обертання.  $[\alpha]_D^{20} = +35.6$  ( $c = 3.76$ ,  $CHCl_3$ ).

***трет*-Бутилдиметил(1-[трис(пропан-2-іл)силіл]пента-1,4-діін-3-іл}окси)силан (4.5)**. До розчину **4.5** (синтезовано з 3-[трис(пропан-2-іл)силіл]проп-2-іналю і етинілмагній броміду, 70%, 78 мг) (100 мг, 0.428 ммоль) і імідазолу (58 мг, 0.856 ммоль, 2екв.) в 5 мл ДХМ при  $0^\circ C$  додали розчин *трет*-бутилдиметилсилілхлориду (64 мг, 0.428) в ДХМ (1 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували 3 год при кімнатній температурі, після чого додали 5 мл насиченого водного розчину натрій хлориду, фази розділили і водну фазу відекстаргували ДХМ. Об'єднані фази висушили, розчинник випарували і залишок очистили за допомогою колонковою хроматографією.  $R_f$  0.7 (пентан/ $Et_2O$ , 10:1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta = 0.20$  (с., 6H), 0.92 (с., 9H), 1.09 (с., 21H), 2.48 (д,  $J = 2.22$  Гц, 1H), 5.24 (д.,  $J = 2.22$  Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  -4.6, 11.2, 18.5, 25.6, 53.2, 71.5, 81.7, 85.3, 104.3 м.ч.;

**Тетрадека-4,5-дієн-1-ін-3-ол (4.6)** отримано за методикою [116]. Вихід 75% (44 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $Et_2O$ , 15:1);  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta = 0.87$  (т.,  $J = 7.00$  Гц, 3H), 1.20 - 1.38 (м., 10), 1.38 - 1.48 (м., 2H), 2.02 - 2.11 (м., 3H), 2.54 (д.,  $J = 2.22$  Гц, 1H), 4.85 - 4.92 (м., 1H), 5.34 - 5.40 (м., 1H), 5.40 - 5.47 (м., 1H) м.ч.;  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.1, 22.6, 28.4, 29.0, 29.2, 29.4, 31.9, 60.8, 73.3, 73.4, 83.2, 83.3, 93.3, 93.4, 95.9, 202.8 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3311, 2955, 2923, 2854, 2117, 1965, 1719, 1624, 1459, 1418, 1378, 1263, 1135, 1112, 1014, 925,$



872, 721, 651, 629, 582, 568  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M-H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}$ : 207.1749, знайдено: 207.1759.

**1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]нонадека-1,3,6-триін-5-ол (рац-4.8)** отримано за допомогою поєднання Кадіо-Ходкевича [128].  $\text{CuCl}$  (1.75 мг, 0.0176 ммоль) додали до 0.55 мл розчину *n*-пропіламіну в воді (30% об.) при  $0^\circ\text{C}$ , після 5 хв перемішування додали гідроксил амін гідро хлорид (0.7 мг, 0.0102 ммоль) (зникнення блакитного кольору). Після чого розчин *рац*-алкіну **2.10** (100 мг, 0.4032 ммоль) в 0.1 мл ТГФ додали однією порцією і суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  15 хв. ТПС-ацетилен бромід (отримано з ТПС-ацетилену і *N*-бромосукцинамідом) (у якості розчину в 0.1 мл ТГФ) (125 мг, 0.4757 ммоль) додали по краплям при  $0^\circ\text{C}$  і суміш залишили перемішуватися при даній температурі протягом 4 год (контроль ТШХ). Для виділення до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 87% (150 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 15:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.89 (т.,  $J$  = 6.40 Гц, 3H), 1.09 (с., 21 H), 1.22 - 1.45 (м., 18H), 1.46 - 1.57 (м., 2H), 2.16 (д.,  $J$  = 7.68 Гц, 1H), 2.23 (тд.,  $J$  = 7.10, 2.18 Гц, 2H), 5.16 (дт.,  $J$  = 7.68, 2.05 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.2, 14.1, 18.5, 18.7, 22.7, 28.2, 28.9, 29.1, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 52.8, 69.3, 73.3, 76.2, 86.2, 86.8, 88.6 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3369, 2923, 2854, 2727, 2209, 2154, 2106, 1715, 1650, 1615, 1463, 1379, 1367, 1292, 1242, 1071, 1016, 996, 919, 882, 721, 678, 663, 618, 602, 595  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M-H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{OSi}$ : 229.3553, знайдено: 229.3560.

**1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]нонадека-1,4,6-триін-3-ол (рац-4.10)** отримано за допомогою поєднання Кадіо-Ходкевича [128] *рац*-4.4 і алкенілброміду **4.9**. Вихід 57% (104 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 25:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =

0.88 (т.,  $J = 6.70$  Гц, 3H), 1.09 (с., 21H), 1.21 - 1.45 (м., 18H), 1.54 (псевдо квінт.,  $J = 7.00$  Гц, 2H), 2.25 - 2.35 (м, 3H), 5.16 (д.,  $J = 7.00$  Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.1, 14.1, 18.5, 19.3, 22.7, 28.1, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 53.0, 64.2, 69.5, 71.9, 82.9, 86.7, 102.9 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3390, 2923, 2855, 2725, 2257, 2232, 2178, 1709, 1624, 1462, 1383, 1367, 1291, 1262, 1228, 1101, 1037, 1017, 996, 919, 882, 805, 717, 676, 611, 579, 566, 559$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M-H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{OSi}$ : 229.3553, знайдено: 229.3565.

**Нонадека-1,3,6-триін-5-ол (рац-4.11).** До розчину рац-4.8 (50 мг, 0.1166 ммоль) в 2 мл ТГФ додали одну краплю води, при  $-30^\circ\text{C}$  додали ТБАФ (350  $\mu\text{л}$ , 0.3497 ммоль, 3 екв., 1М розчин в ТГФ), після 30хв перемішування при  $-30^\circ\text{C}$  додали насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 48% (15 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.89$  (т.,  $J = 6.70$  Гц, 3H), 1.21 - 1.41 (м., 18H), 1.53 (псевдо квінт.,  $J = 7.17$  Гц, 2H), 2.16 (д.,  $J = 7.86$  Гц, 1H), 2.23 (тд.,  $J = 5.10, 2.50$  Гц, 2H), 2.24 (д.,  $J = 1.20$  Гц, 1H), 5.14 (дтд,  $J = 7.86, 2.50, 1.20$  Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 18.7, 22.7, 28.2, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 52.6, 67.2, 68.2, 69.3, 73.2, 76.0, 87.0 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu = 3274, 2918, 2870, 2848, 2316, 2290, 2256, 2223, 1739, 1490, 1465, 1428, 1405, 1376, 1346, 1330, 1305, 1291, 1156, 1117, 1083, 1049, 1031, 1005, 995, 890, 813, 789, 755, 721, 697, 663, 641, 601, 582, 560$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M-H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}$ : 273.2218, знайдено: 273.2238.

**Гептадека-2,4-діін-1-ол (4.14)** синтезовано поєднанням Кадіо-Ходкевича. До суміші пропаргілового спирту (23 мг, 0.42 ммоль), етиламіну (0.15 мл, 70% об'єм. водний розчин) і 1-бromo-1-тетрадецин (100 мг, 0.366 ммоль) в метанолі (5 мл) додали свіжоприготований  $\text{CuCl}$  (1 мг, 0.01 ммоль). Після того як суміш стала жовто-зеленою до суміші додали гідроксиламіну гідрохлорид (7 мг, 0.1

ммоль) і продовжили перемішувати при кімнатній температурі протягом 20 год. Після закінчення реакції суміш профільтрували через Celite®. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Продукт безбарвна рідина. Вихід 73% (76 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1); Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [129].

**Гептадека-2,4-діналь (4.15)** отримано окисненням спирту **4.14**. До розчину спирту **4.14** в 5 мл дихлорометану при 0°C додали  $\text{MnO}_2$  (336 мг, 4 ммоль, 20 екв.) однією порцією. Суміш перемішували при даній температурі 1 год і додатково 2 год при кімнатній температурі після чого її профільтрували через Celite®. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Продукт безбарвна рідина. Вихід 60% (29 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.89 (т.,  $J$  = 7.20 Гц, 3H), 1.18 - 1.47 (м., 18H), 1.59 (квінт.,  $J$  = 8.20 Гц, 2H), 2.40 (т.,  $J$  = 7.04 Гц, 2H), 9.20 (с., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 19.8, 22.7, 27.7, 28.8, 29.0, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 31.9, 63.7, 72.4, 80.7, 93.2, 176.1 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 2922, 2852, 2733, 2477, 2230, 2131, 1727, 1660, 1551, 1464, 1423, 1380, 1260, 1237, 1075, 1021, 947, 910, 856, 803, 771, 722, 697, 580, 567, 556  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}$ : 247.2062, знайдено: 247.2074.

**Нонадека-1,4,6-триін-3-ол (рац-4.12).** До розчину **4.15** (20 мг, 0.0813 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ в атмосфері аргону при 0°C прибавили по краплям етинілмагній бромід (162  $\mu\text{l}$ , 0.0813 ммоль, 0.5М розчин в ТГФ). Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °C 1 год і додатково 1 год при кімнатній температурі. Після чого додали насичений розчин амоній хлориду і суміш екстрагували тричі діетиловим етером. Усі органічні фази було об'єднано, промито насиченим водним розчином натрій хлориду і висушено над магній сульфатом. Розчинник відігнано у вакуумі, наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії дозволила отримати чистий продукт у вигляді прозорої рідини. Вихід 45% (10 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 20:1);  $^1\text{H}$  ЯМР

(300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.89 (т.,  $J$  = 6.53 Гц, 3H), 1.23 - 1.45 (м., 18H), 1.54 (псевдо квінт.,  $J$  = 7.10 Гц, 2H), 2.29 (т.,  $J$  = 6.91 Гц, 2H), 2.59 (д.,  $J$  = 2.05 Гц, 1H), 5.16 (уш.с, 1H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14.1, 19.3, 22.7, 28.0, 28.8, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 52.4, 64.0, 70.2, 71.1, 73.2, 80.0, 83.4 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3313, 3289, 3230, 2955, 2922, 2847, 2257, 2123, 1719, 1498, 1464, 1422, 1371, 1290, 1276, 1230, 1220, 1127, 1023, 990, 970, 881, 724, 711, 699, 666, 649, 565, 558 см<sup>-1</sup>; HRMS-DCI (CH<sub>4</sub>)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> розрах. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O: 273.2218, знайдено: 273.2221. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: ІА-3 (4.6x100 мм), СК CO<sub>2</sub> + 10% MeOH, 2 мл/хв, 35 °С, 130 бар, УФ 210 нм,  $t_R$  (R) 3.8 хв і  $t_R$  (S) 3.9 хв.

**(3S)-Нонадека-1,4,6-триін-3-ол ((S)-4.12)** синтезовано з зняттям силільного захисту з (3R)-1-(триметилсиліл)нонадека-1,4,6-триін-3-олу. До розчину (R)-4.19 (57.4 мг, 0.1666 ммоль) в 1 мл ацетону додали аргентум нітрат (2.87 мг, 0.0169 ммоль) і 1  $\mu$ л води. Суміш перемішували 12 год (контроль ТШХ). Після чого, суміш розбавили 10 мл насиченого водного розчину натрій хлориду і екстрагували діетиловим етером (3 рази по 5 мл). Обеднані органічні фази додатково промили насиченим водним розчином натрій хлориду і висушили над магній сульфатом. Розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії. Вихід 58 % (26.4 мг). Речовина має такі ж фізичні характеристики як і (рац)-4.12 за виключенням знаку кута оптичного обертання  $[\alpha]_D^{20}$  – 7.48 (с = 2.24, CHCl<sub>3</sub>).

**2-Метилоктадека-3,5-діін-2-ол (4.17)** синтезовано поєднанням Кадіо-Ходкевича. Для синтезу використано методику аналогічну методиці, що була використана для рац-4.8. Вихід 75% (353 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/Et<sub>2</sub>O, 10:1). Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [130].

**Гексадека-1,3-діін (4.18).** Синтезовано ретроальдольною реакцією з 4.17. До розчину 4.17 (300 мг, 1.085 ммоль) в 10 мл толуену додали натрій гідроксид (176 мг, 4.4 ммоль), суміш кип'ятили з перемішуванням протягом 1 год

(контроль ТШХ), після чого розчинник випарували в вакуумі і залишок очистили колонковою хроматографією. Вихід 90% (213 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1); Фізичні характеристики повністю співпадають з раніше описаними для цієї речовини [130].

**(3*R*)-1-(Триметилсиліл)нонадека-1,4,6-триін-3-ол ((*R*)-4.19).** Синтезовано за методикою 4, з використанням (–)-*N*-метилефедрину у якості асиметричного індуктора. Вихід 72% (57.4 мг).  $R_f$  0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 15:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.19 (с., 9H), 0.89 (т.,  $J$  = 6.27 Гц, 3H), 1.20 - 1.45 (м., 20H), 1.54 (квінт.,  $J$  = 6.98 Гц, 2H), 2.23 - 2.35 (м., 3H), 5.14 (д.,  $J$  = 7.68 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  –0.4, 14.1, 19.3, 22.7, 28.0, 28.8, 29.0, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 29.6, 31.9, 52.9, 64.2, 69.7, 71.6, 83.1, 90.2, 100.7 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3357, 2955, 2923, 2853, 2669, 2257, 2179, 1710, 1622, 1465, 1424, 1409, 1376, 1292, 1250, 1228, 1115, 1036, 1010, 929, 898, 841, 760, 719, 700, 649, 623, 610, 563  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{OSi}$ : 344.2535, знайдено: 344.2540. 85% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії спирту (*S*)-4.12.

**(3*R*)-1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]гептадека-1,4,16-триін-3-ол ((3*R*)-5.2).** Синтезовано за методикою 4, з використанням (–)-*N*-метилефедрину у якості асиметричного індуктора. Вихід 40% (84 мг).  $R_f$  0.4 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = – 2.8 (с 6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.09 (с., 21H), 1.26 (уш.с., 4H), 1.29 (с., 8H), 1.33 - 1.45 (м., 2H), 1.45 - 1.59 (м., 2H), 1.95 (т.,  $J$  = 2.56 Гц, 1H), 2.09 (д.,  $J$  = 7.42 Гц, 1H), 2.15 - 2.27 (м., 4H), 5.10 (дт.,  $J$  = 7.62, 2.08 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.1, 18.5, 28.3, 28.5, 28.7, 28.8, 29.1, 29.1, 29.4, 29.5, 52.8, 68.0, 77.7, 84.8, 85.2, 85.4, 104.8 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3422, 3312, 2927, 2862, 2726, 2290, 2229, 2177, 2119, 1708, 1462, 1431, 1383, 1367, 1328, 1293, 1243, 1140, 1030, 996, 961, 919, 882, 801, 722, 672, 656, 628, 587, 564  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{OSi}$ : 273.2218, знайдено: 273.2221. 97% її було знайдено за допомогою хіральної СКФ  $\text{CO}_2$  хроматографії спирту (*R*)-5.9.

**1-[Тріс(пропан-2-іл)силіл]гептадека-1,4,16-триін-3-іл N-(нафтален-1-іл) карбамат (рац-5.9).** Синтезовано з рац-5.2 за методикою 3. Вихід 56% (40 мг). *Rf* 0.3 (пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.12 (с., 21H), 1.29 (с., 8H), 1.41 (уш.с., 4H), 1.48 - 1.60 (м., 4H), 1.95 (т.,  $J$  = 2.65 Гц, 1H), 2.19 (тд.,  $J$  = 7.09, 2.56 Гц, 2H), 2.27 (тд.,  $J$  = 7.00, 2.05 Гц, 2H), 6.20 (т.,  $J$  = 2.05 Гц, 1H), 7.06 (уш.с., 1H), 7.45 - 7.57 (м., 3H), 7.69 (д.,  $J$  = 8.37 Гц, 1H), 7.84 - 7.95 (м., 3H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.1, 18.5, 28.2, 28.5, 28.7, 28.8, 29.1, 29.1, 29.4, 29.5, 55.2, 68.0, 74.6, 84.8, 86.7, 87.0, 101.2, 120.4, 125.3, 125.8, 126.0, 126.3, 128.7, 132.1, 134.0, 152.4 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3309, 3055, 2939, 2863, 2759, 2726, 2285, 2243, 2184, 2117, 1921, 1729, 1629, 1598, 1578, 1534, 1495, 1462, 1403, 1382, 1366, 1346, 1307, 1290, 1256, 1246, 1199, 1175, 1155, 1098, 1066, 1019, 995, 952, 919, 882, 790, 769, 728, 670, 628, 579, 560  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{NO}_2\text{Si}$ : 573.4002, знайдено: 573.4003. Суперкритична флюїдна хроматографія на хіральній фазі: Chiralpak IA-3 (4.6x100 мм), СК  $\text{CO}_2$  + 15% MeOH, 2.5 мл/хв, 35 °C, 110 бар, УФ 220 нм,  $t_R$  (R) 7.8 хв і  $t_R$  (S) 6.6 хв.

**7-Гідрокси-3-(4-{13-гідрокси-15-[тріс(пропан-2-іл)силіл]пентадека-11,14-діін-1-іл}-1H-1,2,3-тріазол-1-іл)-2H-хромен-2-он (5.3)** синтезовано за методикою 10. Вихід 80% (120 мг). *Rf* 0.4 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 8:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.06 (с., 21H), 1.27 (уш.с., 12H), 1.43 - 1.53 (м., 2H), 1.73 (квінт.,  $J$  = 7.34 Гц, 2H), 2.20 (тд.,  $J$  = 6.80, 1.50 Гц, 2H), 2.81 (т.,  $J$  = 7.52 Гц, 3H), 5.13 (с., 1H), 7.03 (с, 2H), 7.53 (д.,  $J$  = 7.00 Гц, 1H), 8.37 (с., 1H), 8.50 (уш.с., 1H), 9.87 (уш.с., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.0, 18.5, 18.6, 25.3, 28.2, 28.7, 29.0, 29.1, 29.1, 29.2, 29.4, 52.7, 77.6, 85.2, 85.4, 103.2, 104.7, 110.6, 115.2, 119.2, 122.3, 130.3, 134.8, 148.3, 154.8, 156.5, 162.6 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3171, 2927, 2862, 2294, 2233, 2170, 1731, 1701, 1609, 1583, 1516, 1464, 1416, 1382, 1367, 1315, 1266, 1229, 1157, 1127, 1119, 1054, 1036, 989, 962, 940, 883, 851, 814, 761, 737, 676, 644, 604, 591, 569, 562, 555  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ : 604.3571, знайдено: 604.3562.

**15-(1-{3-[(7-Нітро-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)аміно]пропіл}-1Н-1,2,3-тріазол-4-іл)-1-[трис(пропан-2-іл)силіл]пентадека-1,4-діін-3-ол (5.4)**

синтезовано за методикою 10. Вихід 78% (91 мг).  $R_f$  0.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 2:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.05 (с., 21H), 1.23 (уш.с., 12H), 1.41 - 1.54 (м., 2H), 1.57 - 1.71 (м., 2H), 2.20 (тд.,  $J$  = 6.91, 2.05 Гц, 2H), 2.45 (квінт.,  $J$  = 6.53 Гц, 2H), 2.71 (т.,  $J$  = 7.68 Гц, 2H), 2.88 (д.,  $J$  = 7.17 Гц, 1H), 3.66 (кварт.,  $J$  = 5.89 Гц, 2H), 4.58 (т.,  $J$  = 6.40 Гц, 2H), 5.15 (дт.,  $J$  = 7.10, 1.95 Гц, 1H), 6.19 (д.,  $J$  = 8.70 Гц, 1H), 8.41 (д.,  $J$  = 8.70 Гц, 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.1, 18.5, 18.7, 25.6, 28.2, 28.6, 28.7, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 41.0, 47.3, 52.8, 77.2, 77.8, 85.2, 85.4, 99.0, 104.9, 121.1, 123.8, 136.4, 143.8, 143.9, 144.2, 149.0 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3339, 3214, 3146, 3068, 2925, 2861, 2724, 2296, 2231, 2171, 1619, 1588, 1529, 1488, 1460, 1440, 1411, 1381, 1352, 1298, 1281, 1256, 1193, 1174, 1141, 1125, 1077, 1031, 996, 964, 918, 906, 882, 842, 807, 779, 757, 738, 673, 595, 545  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_7\text{O}_4\text{Si}$ : 664.4007, знайдено: 664.4000.

**2,2-Дифлуоро-8-{[4-(1-[трис(пропан-2-іл)силіл]гептадека-1,4-діін-12-іл)-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл] метил}-4,6,10,12-тетраметил-1 $\lambda^5$ ,3-діаза-2-боратрицикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(12),4,6,8,10-пентаен-1-іліум-2-ід (5.5)**

синтезовано за методикою 10. Вихід 78% (76 мг).  $R_f$  0.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 20:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.07 (с., 21H), 1.24 (уш.с., 14H), 1.42 - 1.56 (м., 2H), 1.56 - 1.68 (м., 2H), 2.17 - 2.26 (м., 8H), 2.56 (с., 6H), 2.65 (т.,  $J$  = 7.68 Гц, 2H), 5.11 (т.,  $J$  = 2.05 Гц, 1H), 5.78 (с., 2H), 6.11 (с., 2H), 7.22 (уш.с., 1H) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.1, 14.7, 15.7, 18.5, 18.6, 25.7, 28.3, 28.7, 29.0, 29.2, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 45.5, 52.7, 77.8, 85.1, 85.3, 105.0, 122.9, 130.2, 132.3, 141.5, 157.6 м.ч.;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -146 (кварт.,  $J_{\text{F}-^{11}\text{B}}$  = 32.13 Гц) м.ч.  $^{11}\text{B}$  ЯМР (96 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (т.,  $J_{\text{B-F}}^{11}$  = 32.9 Гц) м.ч. ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3671, 3247, 3146, 2927, 2862, 2725, 2290, 2225, 2173, 1993, 1559, 1514, 1465, 1411, 1372, 1310, 1261, 1222, 1196, 1159, 1138, 1077, 1038, 978, 919, 883, 832, 808, 746,

716, 680, 660, 589, 546  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{40}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{OSiF}_2\text{B}$ : 703.4731, знайдено: 703.4736.

**7-Гідрокси-3-[4-(13-гідроксипентадека-11,14-діін-1-іл)-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл]-2Н-хромен-2-он (5.6)** синтезовано за методикою 5. Вихід 67% (50 мг).  $R_f$  0.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 2:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  = 1.37 (м., 14Н), 1.72 (квінт.,  $J$  = 7.17 Гц, 2Н), 2.20 (тд.,  $J$  = 6.91, 1.54 Гц, 2Н), 2.77 (т.,  $J$  = 7.55 Гц, 2Н), 2.95 (д.,  $J$  = 2.05 Гц, 1Н), 3.08 (уш.с., 1Н), 5.11 (уш.д.,  $J$  = 2.00 Гц, 1Н), 6.88 (д.,  $J$  = 2.30 Гц, 1Н), 6.98 (дд.,  $J$  = 8.70, 2.30 Гц, 1Н), 7.76 (д.,  $J$  = 8.70 Гц, 1Н), 8.31 (с., 1Н), 8.49 (с., 1Н), 9.82 (уш.с., 1Н) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (75 МГц, Ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  19.4, 26.5, 29.6, 29.9, 30.2, 30.3, 30.5, 30.6, 30.7, 52.4, 72.9, 79.7, 84.0, 85.0, 103.7, 112.4, 115.5, 121.3, 123.4, 132.0, 135.6, 156.2, 157.5, 163.3 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3393, 3266, 3171, 3078, 2920, 2851, 2605, 2290, 2226, 2117, 1741, 1725, 1624, 1612, 1545, 1523, 1455, 1412, 1338, 1268, 1225, 1165, 1125, 1106, 1056, 1025, 997, 966, 925, 861, 832, 803, 752, 720, 683, 634, 616, 606, 580, 546  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ : 448.2236, знайдено: 448.2230.

**15-(1-{3-[(7-Нітро-2,1,3-бензоксадіазол-4-іл)аміно]пропіл}-1Н-1,2,3-тріазол-4-іл)пентадека-1,4-діін-3-ол (5.7)** синтезовано за методикою 5. Вихід 86% (43 мг).  $R_f$  0.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 1:1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  = 1.23 - 1.42 (м., 14Н), 1.43 - 1.52 (м., 2Н), 1.56 - 1.67 (м.,  $J$  = 7.30, 7.30 Гц, 2Н), 2.20 (тд.,  $J$  = 6.96, 2.14 Гц, 2Н), 2.39 (квінт.,  $J$  = 6.83 Гц, 2Н), 2.64 (т.,  $J$  = 7.69 Гц, 2Н), 2.87 (д.,  $J$  = 2.39 Гц, 1Н), 3.59 (уш.протон., 2Н), 4.56 (т.,  $J$  = 6.75 Гц, 2Н), 5.04 (кварт.,  $J$  = 2.05 Гц, 1Н), 6.24 (д.,  $J$  = 8.88 Гц, 1 Н), 7.78 (с., 1Н), 8.41 (д.,  $J$  = 8.71 Гц, 1Н) м.ч.;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, Метанол- $d_4$ ):  $\delta$  19.4, 26.4, 29.7, 30.0, 30.3, 30.3, 30.5, 30.6, 30.7, 52.4, 72.7, 79.1, 83.3, 85.3, 123.6, 138.4, 145.5, 145.9, 149.6 м.ч.; DEPT-135,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, Метанол- $d_4$ ):  $\delta$  19.4, 26.4, 29.7, 30.0, 30.3, 30.3, 30.5, 30.6, 30.7, 42.2, 49.0, 72.7, 83.3, 85.3, 100.0, 123.6, 138.4 м.ч.; ІЧ-спектр:  $\nu$  = 3358, 3289, 2922, 2852, 1738, 1657, 1623, 1584, 1530, 1496, 1467, 1446, 1353, 1300, 1178, 1124, 1028, 999, 814, 670, 596  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-DCI ( $\text{CH}_4$ )  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  розрах.  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ : 508.2672, знайдено: 508.2660.



**2,2-Дифлуоро-8-{[4-(13-гідроксипентадека-11,14-діін-1-іл)-1H-1,2,3-тріазол-1-іл] метил} -4,6,10,12- тетраетил -1λ<sup>5</sup>,3 -діаза -2- боратріцикло[7.3.0.0<sup>3,7</sup>]додека-1(12),4,6,8,10- пентаєн-1-іліум-2-ід (5.8)**  
 синтезовано за методикою 5. Вихід 91% (43 мг). *Rf* 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 10:1); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.19 - 1.44 (м., 14H), 1.44 - 1.56 (м., 2H), 1.56 - 1.71 (м., 2H), 2.18 - 2.26 (м., 8H), 2.51 - 2.59 (м., 8H), 2.66 (т., *J* = 7.94 Гц, 2H), 5.12 (уш.с., 1H), 5.79 (с., 2H), 6.11 (с., 2H), 7.22 (с., 1H) м.ч.; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.7, 15.6, 18.6, 25.6, 28.2, 28.7, 28.9, 29.1, 29.1, 29.2, 29.3, 29.3, 45.5, 52.0, 72.0, 77.1, 81.6, 85.9, 119.3, 122.9, 122.9, 130.2, 132.3, 141.5, 148.7, 157.6 м.ч.; <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -145.92 (кварт., *J*<sub>F-<sup>11</sup>B</sub> = 33.3 Гц) м.ч. <sup>11</sup>B ЯМР (96 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (т., *J*<sup>11</sup><sub>B-F</sub> = 32.9 Гц) м.ч. ІЧ-спектр: ν = 3286, 3143, 2929, 2851, 2349, 2123, 1560, 1536, 1513, 1490, 1466, 1451, 1429, 1409, 1370, 1341, 1312, 1298, 1263, 1203, 1160, 1140, 1131, 1113, 1082, 1058, 1044, 1027, 999, 977, 924, 865, 842, 827, 806, 745, 717, 659, 638, 597, 580, 546 см<sup>-1</sup>; HRMS-DCI (CH<sub>4</sub>) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> розрах. C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>OF<sub>2</sub>B: 547.3409, знайдено: 547.3409.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено систематичний структурний аналіз природного фармакофору (S)-ікоз-(4E)-ен-1-ін-3-олу та здійснено асиметричний синтез обох його енантіомерів, і аналогів з меншою довжиною алкільного ланцюгу.
2. Оптимізовано протокол Каррейра для синтезу діалкінілкарбінолів, замінено розчинник з толуену на дихлорометан та збільшено кількість цинк трифлату і асиметричного індуктору, що дало змогу ввести в реакцію альдегід з потрійним зв'язком у  $\alpha$  положенні до карбонільної групи й отримати цільові сполуки з високим виходом та енантіомерним надлишком.
3. Синтезовано бібліотеку спиртів з чотирма варіативними параметрами для дослідження зв'язку структура-активність в ряді алкінілкарбінолів (варіація типу і кількості кратних зв'язків, довжини алкільного ланцюгу, конфігурації асиметричного центру і подвійного зв'язку).
4. Вперше здійснено асиметричний синтез природного C<sub>2</sub>-симетричного алкенілалкінілкарбінолу, а також синтезовано його «дегідро»-аналоги з використанням протоколу Каррейра, встановлено стереохімічний склад отриманих продуктів.
5. Використано адаптований протокол Каррейра у синтезі бута-1,3-дііналкінілкарбінолу.
6. Здійснено дослідження локалізації алкінілкарбінолів в клітині з використанням сполук з фрагментом флюорофору у молекулі.
7. Досліджено рівень цитотоксичної активності всіх синтезованих сполук, знайдено, що введення додаткового потрійного зв'язку до діалкінілкарбінольного фрагменту підвищує рівень активності до IC<sub>50</sub> = 40 нМ, що в кінцевому рахунку є 40 разів більше, ніж для природного алкенілкарбінолу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.

1. Newman D. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010 / D. Newman, G. Cragg. // J. Nat.Prod. – 2012. – Vol. 75. – P. 311–335.
2. Discodermolide: a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine sponge *Discodermia dissoluta* / S.Gunasekera, M. Gunasekera, R. Longley, R. Schulte. // J. Org. Chem. – 1990. – Vol.55. – P. 4912–4915.
3. Petrosynol and petrosolic acid, two novel natural inhibitors of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus from *petrosia* sp. / [S. Isaacs, Y. Kashman, S. Loya та ін.]. // Tetrahedron. – 1993. – Vol. 49. – P. 10435–10438.
4. Strongylodiols A, B and C, new cytotoxic acetylenic alcohols isolated from the Okinawan marine sponge of the genus *Strongylophora* as each enantiomeric mixture with a different ratio / [K. Watanabe, Y. Tsuda, Y. Yamane та ін.]. // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol.41. – P. 9271–9276.
5. Dembitsky V. Anticancer activity of natural and synthetic acetylenic lipids / Valery M. Dembitsky. // Lipids. – 2006. – Vol.41. – P. 883–924.
6. Siddiq A. Acetylenic Anticancer Agents / A. Siddiq, V. Dembitsky. // Anticancer Agents Med. Chem. – 2008. – Vol.8. – P. 132–170.
7. Osirisynes A-F, highly oxygenated polyacetylenes from the sponge *Haliclona osiris* / [J. Shin, Y. Seo, K. Cho та ін.]. // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 8711–8720.
8. “osirisynes A-F, highly oxygenated polyacetylenes from the sponge *Haliclona osiris*” / [J. Shin, Y. Seo, K. Cho та ін.]. // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 14636.
9. Chill L. Haliclonyne, a New Highly Oxygenated Polyacetylene from the Marine Sponge *Haliclona* Species / L. Chill, A. Miroz, Y. Kashman. // J. Nat.Prod. – 2000. – Vol. 63. – P. 523–526.

10. Fulvynes, antimicrobial polyoxygenated acetylenes from the Mediterranean sponge *Haliclona fulva* / [G. Nuzzo, M. Ciavatta, G. Villani та ін.]. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – P. 754–760.
11. Lembehynes A, a Novel Neuritogenic Polyacetylene, from a Marine Sponge of *Haliclona* sp. / [S. Aoki, K. Matsui, K. Tanaka та ін.]. // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56. – P. 9945–9948.
12. Structure–activity relationship of neuritogenic spongean acetylene alcohols, lembehynes / [S. Aoki, K. Matsui, H. Wei та ін.]. // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – P. 5417–5422.
13. New bioactive polyacetylenes from the marine sponge *Petrosia* sp. / [J. Kim, K. Im, J. Jung та ін.]. // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54. – P. 3151–3158.
14. Murakami N. Total synthesis of lembehynes A, a neuritogenic spongean polyacetylene / N. Murakami, T. Nakajima, M. Kobayashi. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1941–1943.
15. Brown H. Selective reductions. Asymmetric reduction of prochiral ketones with B-(3-pinanyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonane / H. Brown, G. Pai. // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50. – P. 1384–1394.
16. Midland M. Asymmetric reductions with organoborane reagents / Mark M. Midland. // *Chem. Rev.* – 1989. – Vol. 89. – P. 1553–1561.
17. A novel synthetic drug, LB-18, closely related to lembehynes-A derived from a marine sponge, induces caspase-independent cell death to human neuroblastoma cells / [M. Izumi, S. Yogosawa, S. Aoki та ін.]. // *Int. J. Oncol.* – 2006. – Vol. 29. – P. 169–173.
18. Parker K. A. Asymmetric Reduction. A Convenient Method for the Reduction of Alkynyl Ketones / K. A. Parker, M. W. Ledebor. // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61. – P. 3214–3217.
19. A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses / [E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata та ін.]. // *JACS*. – 1987. – Vol. 109. – P. 7925–7926.

20. Noyori R. Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes / R. Noyori, S. Hashiguchi. // *Acc. Chem. Res.* – 1997. – Vol.30. – P. 97–102.
21. Asymmetric Transfer Hydrogenation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Acetylenic Ketones / K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori. // *JACS.* – 1997. – Vol.119. – P. 8738–8739.
22. The Catalyst Precursor, Catalyst, and Intermediate in the RuII-Promoted Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Ketones / [K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii та ін.]. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1997. – Vol.36. – P. 285–288.
23. Cytotoxic Polyacetylenes from the Twigs of *Ochanostachys amentacea* / [A. Ito, B. Cui, D. Chávez та ін.]. // *J. Nat. Prod.* – 2001. – Vol.64. – P. 246–248.
24. Gurjar M. K. Synthesis of a new type of antitumour agent panaxytriol: Synthesis of its four diastereomers / M. K. Gurjar, K. V. Sylesh, R. B. Venkateswara. // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol.55. – P. 12563–12576.
25. Polyacetylene glycosides from *Pratia nummularia* cultures / [K. Ishimaru, M. Osabe, L. Yan та ін.]. // *Phytochemistry.* – 2003. – Vol.62. – P. 643–646.
26. Yadav J. S. An effective practical method for the synthesis of chiral propargyl alcohols / J. S. Yadav, P. K. Deshpande, G. V. Sharma. // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol.46. – P. 7033–7046.
27. Chun J. Preparation of chiral propargylic alcohols from  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated esters / J. Chun, H. Byun, R. Bittman. // *Tetrahedron Letters.* – 2002. – Vol.43. – P. 8043–8045.
28. Yadav J. First total synthesis of strongylodiol A / J. Yadav, R. Kumar Mishra. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol.43. – P. 1739–1741.
29. Enantioselective Addition of 2-Methyl-3-butyn-2-ol to Aldehydes: Preparation of 3-Hydroxy-1-butyne / [D. Boyall, F. López, H. Sasaki та ін.]. // *Org. Lett.* – 2000. – P. 4233–4236.

30. Anand N. A Simple, Mild, Catalytic, Enantioselective Addition of Terminal Acetylenes to Aldehydes / N. Anand, E. Carreira. // JACS. – 2001. – Vol.123. – P. 9687–9688.
31. Boyall D. Efficient Enantioselective Additions of Terminal Alkynes and Aldehydes under Operationally Convenient Conditions / D. Boyall, D. Frantz, E. Carreira. // Org.Lett. – 2002. – P. 2605–2606.
32. Frantz D. Facile Enantioselective Synthesis of Propargylic Alcohols by Direct Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes / D. Frantz, R. Fässler, E. Carreira. // JACS. – 2000. – Vol.122. – P. 1806–1807.
33. The Discovery of Novel Reactivity in the Development of C–C Bond-Forming Reactions: In Situ Generation of Zinc Acetylides with ZnII/R<sub>3</sub>N / D. Frantz, R. Fässler, S. Tomooka, E. Carreira. // Acc. Chem. Res. – 2000. – Vol.33. – P. 373–381.
34. Noyori R. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification / R. Noyori, M. Kitamura. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1991. – Vol.30. – P. 49–69.
35. Asymmetric synthesis of cytotoxic sponge metabolites R-strongylodiols A and B and an analogue / J. Kirkham, T. Courtney, V. Lee, J. Baldwin. // Tetrahedron. – 2005. – Vol.61. – P. 7219–7232.
36. A short synthesis of an acetylenic alcohol from the sponge *Cribrochalina vasculum* / B. W. Gung, H. D. Dickson, S. Seggerson, K. Bluhm. // Synthetic Communications. – 2002. – Vol.32. – P. 2733–2740.
37. Gung B. W. A concise synthesis of (+)- and (–)-adociacetylene B / B. W. Gung, H. Dickson, S. Shockley. // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol.42. – P. 4761–4763.
38. Moore D. BINOL-Catalyzed Highly Enantioselective Terminal Alkyne Additions to Aromatic Aldehydes / D. Moore, L. Pu. // Org.Lett. – 2002. – P. 1855–1857.
39. Highly Enantioselective Phenylacetylene Additions to Both Aliphatic and Aromatic Aldehydes / G. Gao, D. Moore, R. Xie, L. Pu. // Org.Lett. – 2002. – P. 4143–4146.

40. Trost B. M. Dinuclear Zn-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of Unsaturated Aldehydes / B. M. Trost, A. H. Weiss, A. J. Wangelin. // JACS. – 2006. – Vol.128. – P. 8–9.
41. Highly Enantioselective Addition of Trimethylsilylacetylene to Aldehydes Catalyzed by a Zinc–Amino-Alcohol Complex / [Z. Li, M. Wang, Q. Bian та ін.]. // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol.17. – P. 5782–5786.
42. Reber S. Enantioselective total synthesis of (R)-strongylodiols A and B / S. Reber, T. F. Knöpfel, E. M. Carreira. // Tetrahedron. – 2003. – Vol.59. – P. 6813–6817.
43. Maraval V. Carbo-mers: from skeleton to function / V. Maraval, R. Chauvin. // New J. Chem. – 2007. – Vol.31. – P. 1853–1873.
44. Graham E. R. Chiral Propargyl Alcohols via the Enantioselective Addition of Terminal Di- and Triynes to Aldehydes / E. R. Graham, R. R. Tykwinski. // J. Org. Chem. – 2011. – Vol.76. – P. 6574–6583.
45. Asymmetric synthesis of cytotoxic sponge metabolites R-strongylodiols A and B / J. E. Kirkham, T. D. Courtney, V. Lee, J. E. Baldwin. // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol.45. – P. 5645–5647.
46. Jiang B. Highly enantioselective alkynylation of aldehydes catalyzed by a readily available chiral amino alcohol-based ligand / B. Jiang, Z. Chen, W. Xiong. // Chem. Commun. – 2002. – P. 1524–1525.
47. Development of Zn–ProPhenol-Catalyzed Asymmetric Alkyne Addition: Synthesis of Chiral Propargylic Alcohols / [B. M. Trost, M. J. Bartlett, A. H. Weiss та ін.]. // Chem. Eur. J. – 2012. – Vol.18. – P. 16498–16509.
48. Trost B. M. Enantioselective ProPhenol-Catalyzed Addition of 1,3-Diynes to Aldehydes to Generate Synthetically Versatile Building Blocks and Diyne Natural Products / B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto. // JACS. – 2010. – Vol.132. – P. 5186–5192.

49. Highly Enantioselective Addition of 1,3-Diynes to Aldehydes Catalyzed by a Zinc–Amino Alcohol Complex / [B. Zheng, S. Li, J. Mao та ін.]. // Chem. Eur. J. – 2012. – Vol.18. – P. 9208–9211.
50. Antitumor Activity and Stereochemistry of Acetylenic Alcohols from the Sponge *Cribrochalina vasculum* / [Y. F. Hallock, J. H. Cardellina, M. S. Balaschak та ін.]. // J. Nat. Prod. – 1995. – Vol.58. – P. 1801–1807.
51. Fulvinol, a New Long-Chain Diacetylenic Metabolite from the Sponge *Reniera fulva* / M. J. Ortega, E. Zubía, J. Carballo, J. Salvá. // J. Nat. Prod. – 1996. – Vol.59. – P. 1069–1071.
52. Duryne, a new cytotoxic agent from the marine sponge *Cribrochalina dura* / [A. E. Wright, O. J. McConnell, S. Kohmoto та ін.]. // Tetrahedron Lett. – 1987. – Vol.28. – P. 1377–1379.
53. (–)-Duryne and Its Homologues, Cytotoxic Acetylenes from a Marine Sponge *Petrosia* sp. / [Y. Hitora, K. Takada, S. Okada та ін.]. // J. Nat. Prod. – 2011. – Vol.74. – P. 1262–1267.
54. Miyakosynes A–F, cytotoxic methyl branched acetylenes from a marine sponge *Petrosia* sp. / Y. Hitora, K. Takada, S. Okada, S. Matsunaga. // Tetrahedron. – 2011. – Vol.67. – P. 4530–4534.
55. Hitora Y. On the assignment of the absolute configuration at the isolated methyl branch in miyakosyne A, cytotoxic linear acetylene, from the deep-sea marine sponge *Petrosia* sp. / Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga. // Tetrahedron. – 2013. – Vol.69. – P. 11070–11073.
56. Mori K. Chemoenzymatic synthesis and HPLC analysis of the stereoisomers of miyakosyne A [(4E,24E)-14-methyloctacos-4,24-diene-1,27-diyne-3,26-diol], a cytotoxic metabolite of a marine sponge *Petrosia* sp., to determine the absolute configuration of its major comp / K. Mori, K. Akasaka, S. Matsunaga. // Tetrahedron. – 2014. – Vol.70. – P. 392–401.



57. Gunasekera S. P. New acetylenic alcohols from the sponge *Cribrochalina vasculum* / S. P. Gunasekera, G. T. Faircloth. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol.55. – P. 6223–6225.
58. Further Bioactive Acetylenic Compounds from the Caribbean Sponge *Cribrochalina vasculum* / A. Aiello, E. Fattorusso, M. Menna, M. Pansini. // *J. Nat. Prod.* – 1992. – Vol.55. – P. 1275–1280.
59. Sharma A. Chemoenzymatic synthesis of (S)-eicos-(4E)-en-1-yn-3-ol, the cytotoxic principle of the marine sponge, *Cribrochalina vasculum* / A. Sharma, S. Chattopadhyay. // *Tetrahedron: Asymm.* – 1998. – Vol.9. – P. 2635–2639.
60. Sharma A. An Efficient Derivation of the Versatile Chiron Antipode 1-tert-Butyldimethylsilylpenta-1,4-diyn-3-ol: Application to the Synthesis of (15E,R,R)-Duryne / A. Sharma, S. Chattopadhyay. // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol.63. – P. 6128–6131.
61. Chemoenzymatic synthesis of (+)-docosa-4,15-dien-1-yn-3-ol, a component of the marine sponge *Cribrochalina vasculum*, and confirmation of the structure and absolute configuration of the acetylenic alcohol, by lipase-catalysed biotransformations / [K. Morishita, M. Kamezawa, T. Ohtani та ін.]. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1999. – P. 513–518.
62. Garcia J. Enantioselective synthesis of (3 R, 4 E)-19-methylicos-4-en-1-yn-3-ol, a bioactive metabolite of the marine sponge *Cribrochalina vasculum* / J. Garcia, M. López, J. Romeu. // *Tetrahedron: Asymm.* – 1999. – Vol.10. – P. 2617–2626.
63. Lu W. Syntheses of two enantiomers of eicos-(4E)-en-1-yn-3-ol, a bioactive component of the marine sponge *Cribrochalina vasculum* / W. Lu, G. Zheng, J. Cai. // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol.55. – P. 4649–4654.
64. Kumaraswamy G. An organocatalytic enantioselective synthesis of (+)-duryne / G. Kumaraswamy, K. Sadaiah, N. Raghu. // *Tetrahedron: Asymm.* – 2012. – Vol.23. – P. 587–593.
65. Gung B. W. Total Synthesis of (+)- and (–)-Duryne: A Potent Anticancer Agent from the Marine Sponge *Cribrochalina Dura*. Establishment of the Central

- Double Bond Geometry and the Absolute Configuration of the Chiral Centers / B. W. Gung, A. O. Omollo. // J. Org. Chem. – 2008. – Vol.73. – P. 1067–1070.
66. Petrocortynes and petrosiacetylenes, novel polyacetylenes from a sponge of the genus *Petrosia* / [Y. Seo, K. W. Cho, J. Rho та ін.]. // Tetrahedron. – 1998. – Vol.54. – P. 447–462.
67. Bioactive marine metabolites III. A novel polyacetylene alcohol, inhibitor of cell division in fertilized sea urchin eggs, from the marine sponge *tetrosia* sp. / N. Fusetani, Y. Kato, S. Matsunag, K. Hashimoto. // Tetrahedron Lett. – 1983. – Vol.24. – P. 2771–2774.
68. Bioactive marine metabolites XX. Petrosynol and petrosynone, antimicrobial C30 polyacetylenes from the marine sponge sp.: Determination of the absolute configuration / N. Fusetani, T. Shiragaki, S. Matsunaga, K. Hashimoto. // Tetrahedron Lett. – 1987. – Vol.28. – P. 4313–4314.
69. Gung B. W. First Total Synthesis of the Potent Anticancer Natural Product Dideoxypetrosynol A: Preparation of the “Skipped” (Z)-Enediyne Moiety by Oxidative Coupling of Homopropargylphosphonium Ylide / B. W. Gung, A. O. Omollo. // Eur. J. Org. Chem. – 2008. – P. 4790–4795.
70. Marine Natural Products. XXXVI. Biologically Active Polyacetylenes, Adociacetylenes A, B, C, and D, from an Okinawan Marine Sponge of *Adocia* sp. / [M. Kobayashi, T. Mahmud, H. Tajima та ін.]. // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – Vol.44. – P. 720–724.
71. Bioactive compounds from marine sponges / [T. Higa, J. Tanaka, A. Kitamura та ін.]. // Pure & Appl. Chem. – 1994. – Vol.66. – P. 2227–2230
72. Garcia J. A Synthesis of Petrofuran Based on the Enantioselective Reduction of 1-Trimethylsilyl-4-alken-1-yn-3-ones / J. Garcia, M. López, J. Romeu. // Synlett. – 1999. – P. 429–431.
73. Burgess K. Kinetic resolutions of chiral unsaturated alcohols that cannot be resolved efficiently via enantioselective epoxidation / K. Burgess, L. D. Jennings. // JACS. – 1990. – Vol.112. – P. 7434–7436.

74. Trost B. M. Catalytic enantioselective synthesis of adociacetylene B / B. M. Trost, A. H. Weiss. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol.8. – P. 4461–4464.
75. Cytotoxic Polyacetylenes from the Marine Sponge *Petrosia* sp. / [J. S. Kim, Y. J. Lim, K. S. Im та ін.]. // *J. Nat. Prod.* – 1999. – Vol.62. – P. 554–559.
76. Shin J. Five New Polyacetylenes from a Sponge of the Genus *Petrosia* / J. Shin, Y. Seo, K. W. Cho. // *J. Nat. Prod.* – 1998. – Vol.61. – P. 1268–1273.
77. New cytotoxic polyacetylenes from the marine sponge *Petrosia* / Y. J. Lim, J. S. Kim, K. S. Im, J. H. Jung. // *J. Nat. Prod.* – 1999. – Vol.62. – P. 1215–1217.
78. Additional cytotoxic polyacetylenes from the marine sponge *Petrosia* species / Y. J. Lim, H. S. Park, K. S. Im, C. O. Lee. // *J. Nat. Prod.* – 2001. – Vol.64. – P. 46–53.
79. Cytotoxic Polyacetylenic Alcohols from the Marine Sponge *Petrosia* Species / [Y. J. Lim, C. O. Lee, J. Hong та ін.]. // *J. Nat. Prod.* – 2001. – Vol.64. – P. 1565–1567.
80. 1,4-Diynes from alkynyl–propargyl coupling reactions / [C. Tedeschi, C. Saccavini, L. Maurette та ін.]. // *J. Organomet. Chem.* – 2003. – Vol.670. – P. 151–169.
81. Synthesis and stereochemical resolution of functional [5] pericyclines / [L. Maurette, C. Tedeschi, E. Sermot та ін.]. // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol.60. – PL.10077–10098.
82. Functional [6] Pericyclines: Synthesis through [14+4] and [8+10] Cyclization Strategies / [C. Saccavini, C. Tedeschi, L. Maurette та ін.]. // *Chem. Eur. J.* – 2007. – Vol.13. – PL.4895–4913.
83. Hexasilylated Total Carbomer of Benzene / C. Zou, C. Duhayon, V. Maraval, R. Chauvin. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol.46. – PL.4337–4341.
84. First Perphenylated carbo-Oligoacetylenes: An Extension of the Polytriacetylene Family / A. Rives, V. Maraval, N. Saffon-Merceron, R. Chauvin. // *Chem. Eur. J.* – 2012. – Vol.18. – P. 14702–14707.

85. Functional carbo-Butadienes: Nonaromatic Conjugation Effects through a 14-Carbon, 24- $\pi$ -Electron Backbone / A. Rives, V. Maraval, N. Saffon-Merceron, R. Chauvin. // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – P. 483–492.
86. Maraval V. From Macrocyclic Oligo-acetylenes to Aromatic Ring Carbo-mers / V. Maraval, R. Chauvin. // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106. – P. 5317–5343.
87. Leroyer L. Synthesis of the Butatriene C<sub>4</sub> Function: Methodology and Applications / L. Leroyer, V. Maraval, R. Chauvin. // *Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 112. – P. 1310–1343.
88. The triazolyl analogue of the trityl cation / [M. Oukessou, Y. Génisson, D. El Arfaoui та ін.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 33. – P. 4362–4364.
89. First asymmetric synthesis of a differentially silyl-protected tris(alkynyl)methyl methyl ether / V. Convertino, P. Manini, W. B. Schweizer, F. Diederich. // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1206–1208.
90. Nechab M. Synthesis of Enantiopure Tertiary Skipped Diynes via One-Pot Desymmetrizing TMS-Cleavage / M. Nechab, N. Vanthuyne. // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 3974–3977.
91. Curran D. P. A “Shortcut” Mosher Ester Method To Assign Configurations of Stereocenters in Nearly Symmetric Environments. Fluorous Mixture Synthesis and Structure Assignment of Petrocortyne A / D. P. Curran, B. Sui. // *JACS.* – 2009. – Vol. 131. – P. 5411–5413.
92. Sui B. Assignment of the Structure of Petrocortyne A by Mixture Syntheses of Four Candidate Stereoisomers / B. Sui, E. A. Yeh, D. P. Curran. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 2942–2954.
93. Wang Q. Diverse Transformations of Chiral Propargylic Alcohols Generated by BINOL-Catalyzed Alkyne Addition to Aldehydes / Q. Wang, L. Pu. // *Synlett.* – 2013. – Vol. 24. – P. 1340–1363.
94. Highly Enantioselective Synthesis of  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -acetylenic Esters by Asymmetric Alkyne Addition to Aldehydes / [G. Gao, Q. Wang, X. Yu та ін.]. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 45. – P. 122–125.

95. Xu M. A New 1,1'-Binaphthyl-Based Catalyst for the Enantioselective Phenylacetylene Addition to Aromatic Aldehydes without Using a Titanium Complex / M. Xu, L. Pu. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol.4. – P. 4555–4557.
96. Turlington M. Highly Enantioselective Catalytic Alkyl Propiolate Addition to Aliphatic Aldehydes / M. Turlington, A. M. DeBerardinis, L. Pu. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol.11. – P. 2441–2444.
97. Polyacetylenes from a marine sponge *Petrosia* sp. inhibit DNA replication at the level of initiation / [D. Kim, M. Lee, H. Lee та ін.]. // *Cancer Lett.* – 2002. – Vol.185. – P. 95–101.
98. In vitro anti-inflammatory and pro-aggregative effects of a lipid compound, petrocortyne A, from marine sponges / [S. Hong, S. H. Kim, M. H. Rhee та ін.]. // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* – 2003. – Vol.368. – P. 448–456.
99. Petrotetrayndiol A induces cell cycle arrest and apoptosis in SK-MEL-2 human melanoma cells through cytochrome c-mediated activation of caspases / [H. J. Choi, S. Yee, S. U. Park та ін.]. // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol.232. – P. 214–225.
100. Petrosynol and petrosolic acid, two novel natural inhibitors of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus from *Petrosia* sp. / [S. Isaacs, Y. Kashman, S. Loya та ін.]. // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol.49. – P. 10435–10438.
101. Induction of apoptosis by dideoxypetrosynol A, a polyacetylene from the sponge *Petrosia* sp., in human skin melanoma cells / [H. J. Choi, S. Bae, N. D. Kim та ін.]. // *Int. J. Mol. Med.* – 2004. – Vol.14. – P. 1091–1096.
102. Inhibition of cyclooxygenase-2 and telomerase activities in human leukemia cells by dideoxypetrosynol A, a polyacetylene from the marine sponge *Petrosia* sp. / C. Park, J. H. Jung, N. D. Kim, Y. H. Choi. // *Int. J. Onc.* – 2007. – Vol.30. – P. 291–298.
103. Suppression of U937 human monocytic leukemia cell growth by dideoxypetrosynol A, a polyacetylene from the sponge *Petrosia* sp., via induction

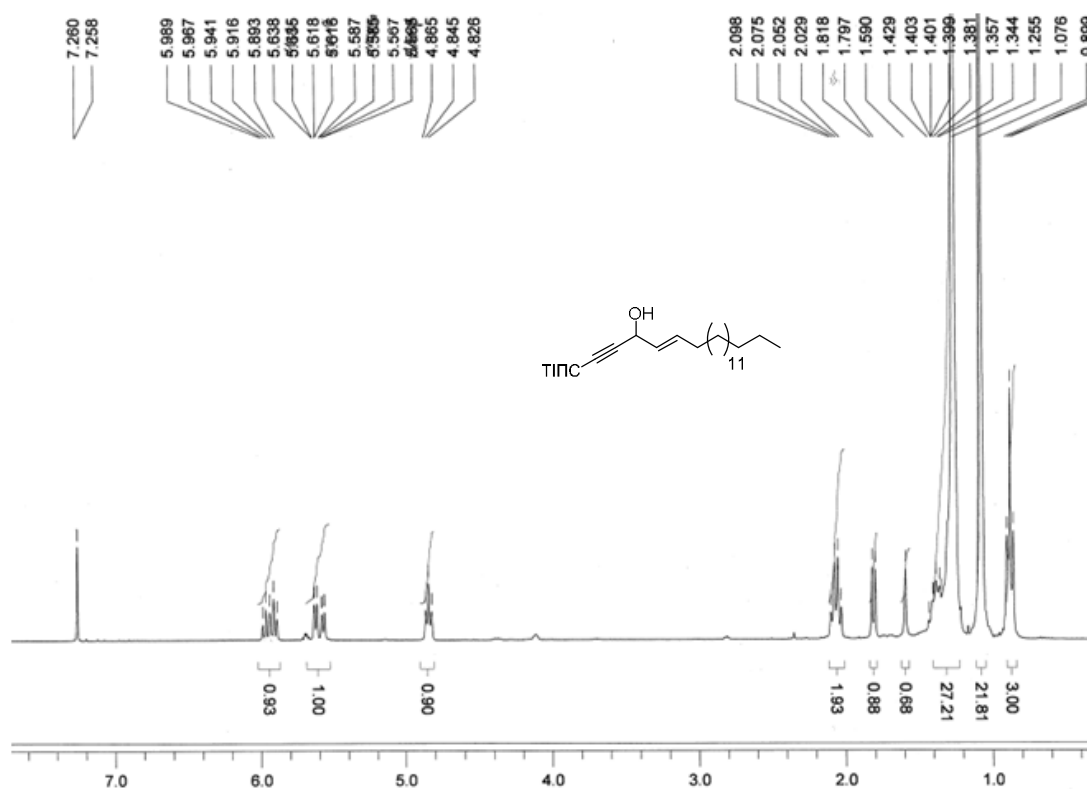
- of Cdk inhibitor p16 and down-regulation of pRB phosphorylation / [C. Park, G. Y. Kim, G. D. Kim та ін.]. // *Onc. Rep.* – 2006. – Vol.16. – P. 171–176.
104. A New C-20 Polyacetylene from the Sponge *Callyspongia pseudoreticulata* / [J. C. Braekman, D. Daloze, C. Devijver та ін.]. // *J.Nat.Prod.* – 2003. – Vol.66. – P. 871–872.
105. Structure, Synthesis, and Biological Activity of a C-20 Bisacetylenic Alcohol from a Marine Sponge *Callyspongia* sp. / [T. Shirouzu, K. Watari, M. Ono та ін.]. // *J.Nat.Prod.* – 2013. – Vol.76. – P. 1337–1342.
106. Identification of Novel Acetylenic Alcohols and a New Dihydrothiopyranone from the Tropical Sponge *Reniochalina* sp. / [H. S. Lee, J. H. Lee, H. Won та ін.]. // *Lipids.* – 2009. – Vol.44. – P. 71–75.
107. New acetylenic metabolites from the marine sponge *Pellina triangulata* / [X. Fu, S. A. Abbas, F. J. Schmitz та ін.]. // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol.53. – P. 799–814.
108. Rashid M. A. Pellynol I, A New Cytotoxic Polyacetylene from the Sponge *Pellina* sp / M. A. Rashid, K. R. Gustafson, R. B. Boyd. // *Nat.Prod.Lett.* – 2000. – Vol.14. – P. 387–392.
109. Zhou G. X. Long-Chain Acetylenic Ketones from the Micronesian Sponge *Haliclona* sp. Importance of the 1-yn-3-ol Group for Antitumor Activity / G. X. Zhou, T. F. Molinski. // *Mar.Drugs.* – 2003. – Vol.1. – P. 46–53.
110. Identification of chiral alkenyl- and alkynylcarbinols as pharmacophores for potent cytotoxicity / [D. El Arfaoui, D. Listunov, I. Fabing та ін.]. // *ChemMedChem.* – 2013. – Vol.8. – P. 1779–86.
111. Nicolaou K. C. Chemistry and Biology of the Enediyne Anticancer Antibiotics / K. C. Nicolaou, W. Dai. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1991. – Vol.30. – P. 1387–1416.
112. Kawatkar S. P. Cycloaromatization of 1,4-Pentadiynes: A Viable Possibility? / S. P. Kawatkar, P. R. Schreiner. // *Org.Lett.* – 2002. – Vol.4. – P. 3643–3646.

113. Langer T. Pharmacophores and Pharmacophore Searches / T. Langer, R. D. Hoffmann. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
114. Yang S. Y. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances / Sheng-Yong Yang. // Drug discovery today. – 2010. – Vol.15. – P. 444–450.
115. Efficient Synthesis of Optically Active 2,3-Allenols via the Simple CuBr-Mediated Reaction of Optically Active Propargylic Alcohols with Paraformaldehyde / S.Ma, H. Hou, S. Zhao, G. Wang. // Synthesis. – 2002. – P. 1643–1645.
116. Ye J. *tert*-Butyldimethylsilyl-Directed Highly Enantioselective Approach to Axially Chiral  $\alpha$ -Allen / J. Ye, W. Fan, S. Ma. // Chem.Eur.J. – 2013. – Vol.19. – P. 716–720.
117. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes / V. V.Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, B. K. Sharpless. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – Vol.41. – P. 2596–2599.
118. Armarego W. L. L. Purification of laboratory chemicals / W. L. L. Armarego, C. L. L. Chai // Oxford : Elsevier. – 2003. – P. 609.
119. The tetrahydropyranyl-protected mandelic acid: a novel versatile chiral derivatising agent / [O. Pavre, M. Aidnik, U. Lille та ін.]. // Tetrahedron: Asymm.. – 1998. – Vol.9. – P. 885–896.
120. Calderone J. A. Copper(II)-Catalyzed Silylation of Activated Alkynes in Water: Diastereodivergent Access to E- or Z- $\beta$ -Silyl- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl and Carboxyl Compounds / J. A. Calderone, W. L. Santos. // Angew. Chem. Int. Ed.. – 2014. – Vol.53. – P. 4154–4158.
121. 17(R), 18(S)-Epoxyeicosatetraenoic Acid, a Potent Eicosapentaenoic Acid (EPA) Derived Regulator of Cardiomyocyte Contraction: Structure–Activity Relationships and Stable Analogues / [J. R. Falck, G. Wallukat, N. Puli та ін.]. // J.Med.Chem. – 2011. – Vol.54. – P. 4109–4118.

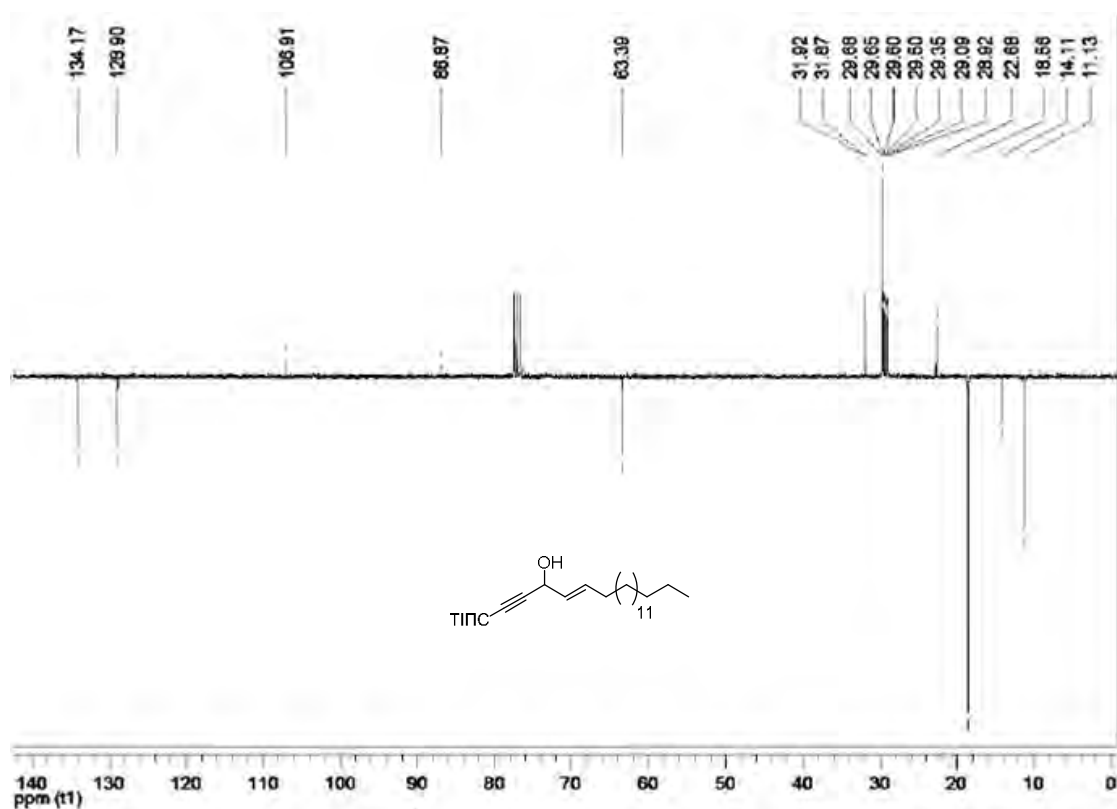
122. Cravatt B. F. Structure Determination of an Endogenous Sleep-Inducing Lipid, cis-9-Octadecenamide (Oleamide): A Synthetic Approach to the Chemical Analysis of Trace Quantities of a Natural Product / B. F. Cravatt, R. A. Lerner, D. L. Boger. // JACS. – 1996. – Vol.118. – P. 580–590.
123. Villieras J. A Simple Route from Aldehydes to Alkynes and 1-Chloro-1-alkynes / J. Villieras, P. Perriot, J. F. Normant. // Synthesis. – 1975. – P. 458–461
124. Sammul O. R. The Propargylic Rearrangement.1 V. 1-Bromoheneicosyne-2 and its Reaction with Lithium Aluminum Hydride / O. R. Sammul, C. A. Hollingsworth, J. H. Wotiz. // JACS. – 1953. – Vol.75. – P. 4856–4857.
125. Sawama Y. First total synthesis of (R,R,R)- and (3R,5S,9R)-bejarol by gold-catalyzed allene cycloisomerization and determination of absolute configuration of the natural product / Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause. // Org. Biomol. Chem.. – 2008. – Vol.6. – P. 3573–3579.
126. A simple synthetic method for chiral 1,2-epoxides and the total synthesis of a chiral pheromone epoxide / [Z. B. Zhang, Z. M. Wang, Y. X. Wang та ін.]. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – Vol.1. – P. 53–57.
127. Intramolecular Cyclohexadienone Annulations of Fischer Carbene Complexes: Model Studies for the Synthesis of Phomactins / J.Huang, H. Wang, C. Wu, W. D. Wulff. // Org. Lett.. – 2007. – P. 2799–2802.
128. Polyunsaturated Alkyl Amides from Echinacea: Synthesis of Diynes, Enynes, and Dienes / [N. J. Matovic, P. Y. Hayes, K. Penman та ін.]. // J.Org.Chem.. – 2011. – Vol.76. – P. 4467–4481.
129. Nine acetylenic alcohols isolated from the Okinawan marine sponge of the genus Petrosia (Strongylophora) / [K. Watanabe, G. Mori, K. Iguchi та ін.]. // Nat.Prod.Res.. – 2007. – Vol.21. – P. 710–720.
130. Fedenok L. G. Synthesis of long chain terminal diacetylenic compounds / L. G. Fedenok, O. M. Usov, M. S. Shvartsberg. // Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya. – 1995. – P. 1525–1529.



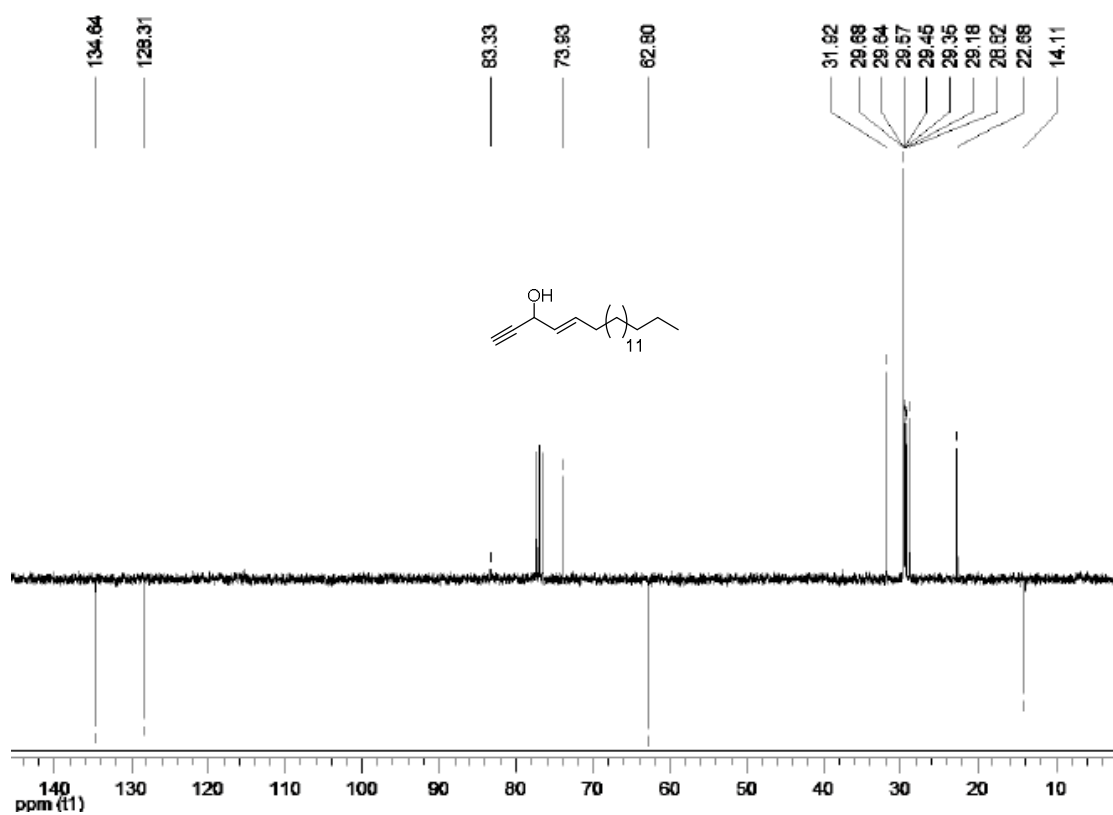
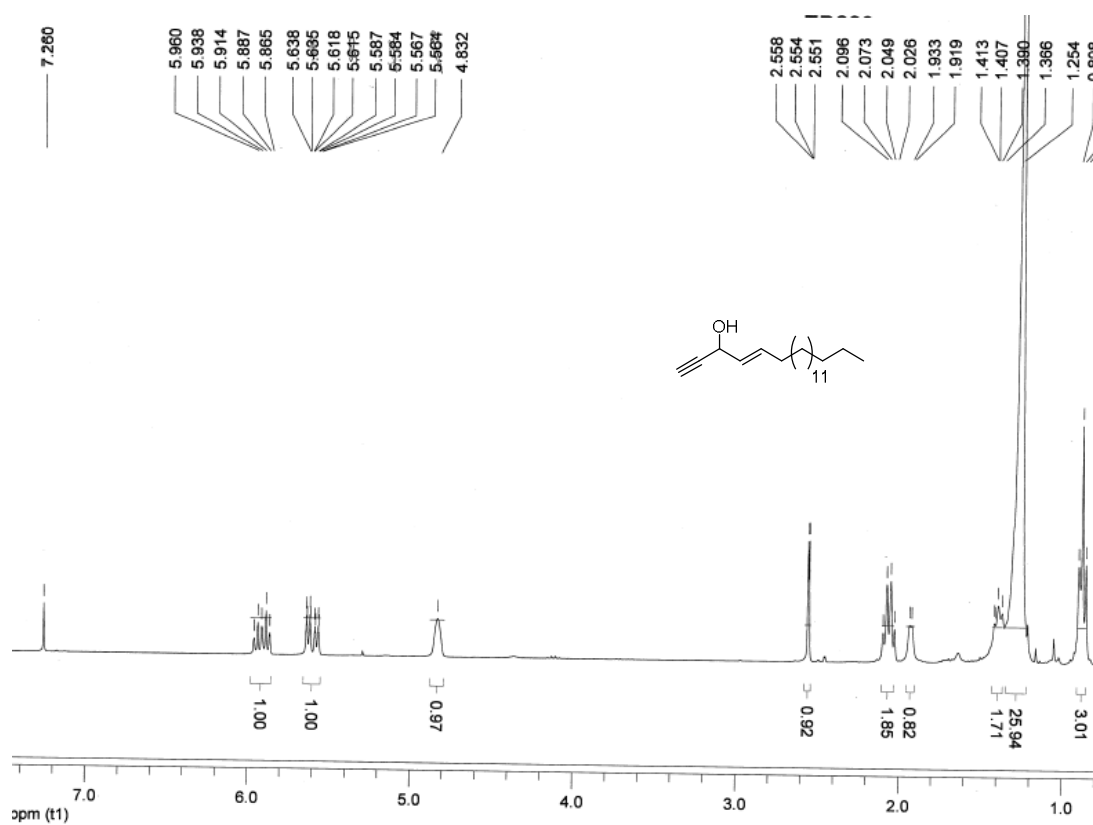
## ДОДАТОК

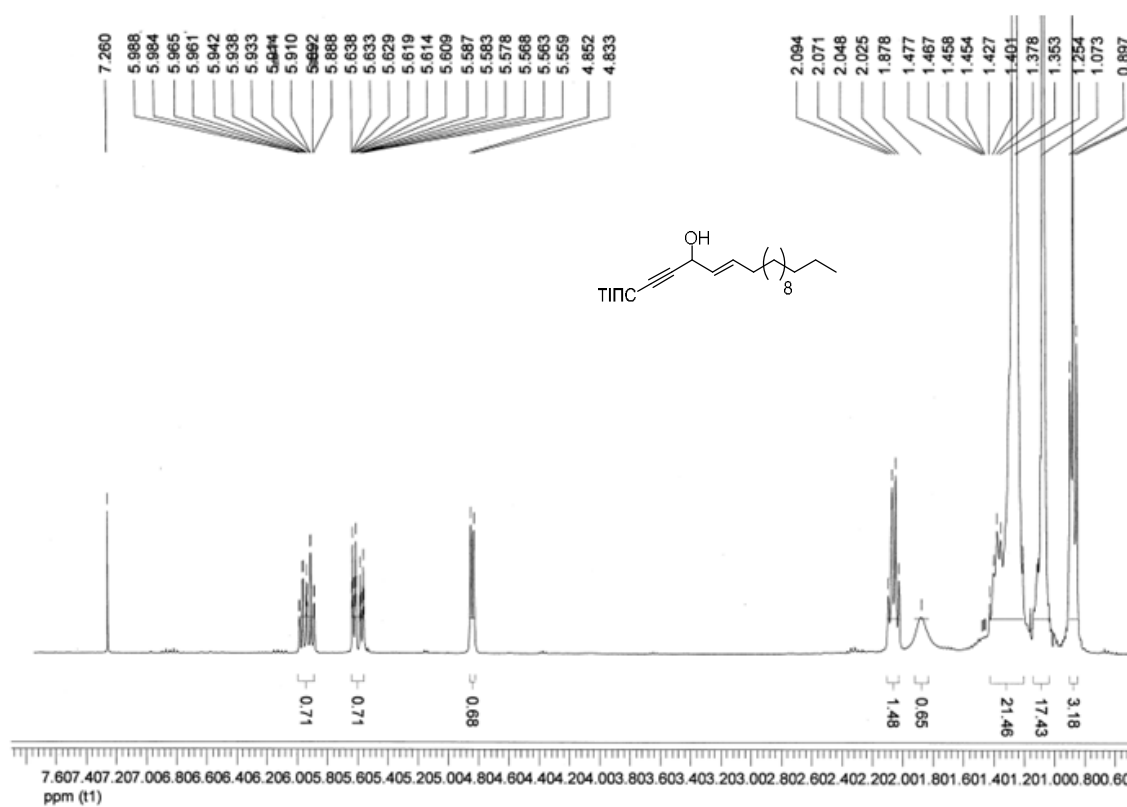


<sup>1</sup>H ЯМР спектр продукту приєднання Пу (вихідна для **2.1**) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

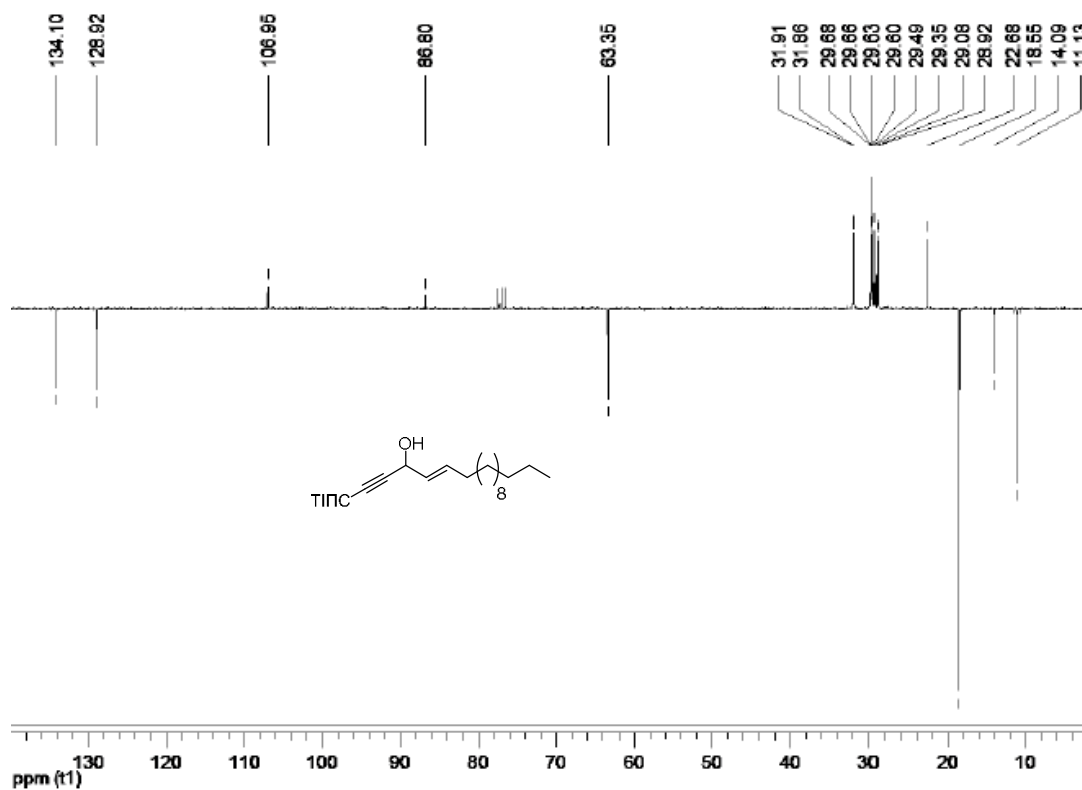


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр продукту приєднання Пу (вихідна для **2.1**) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

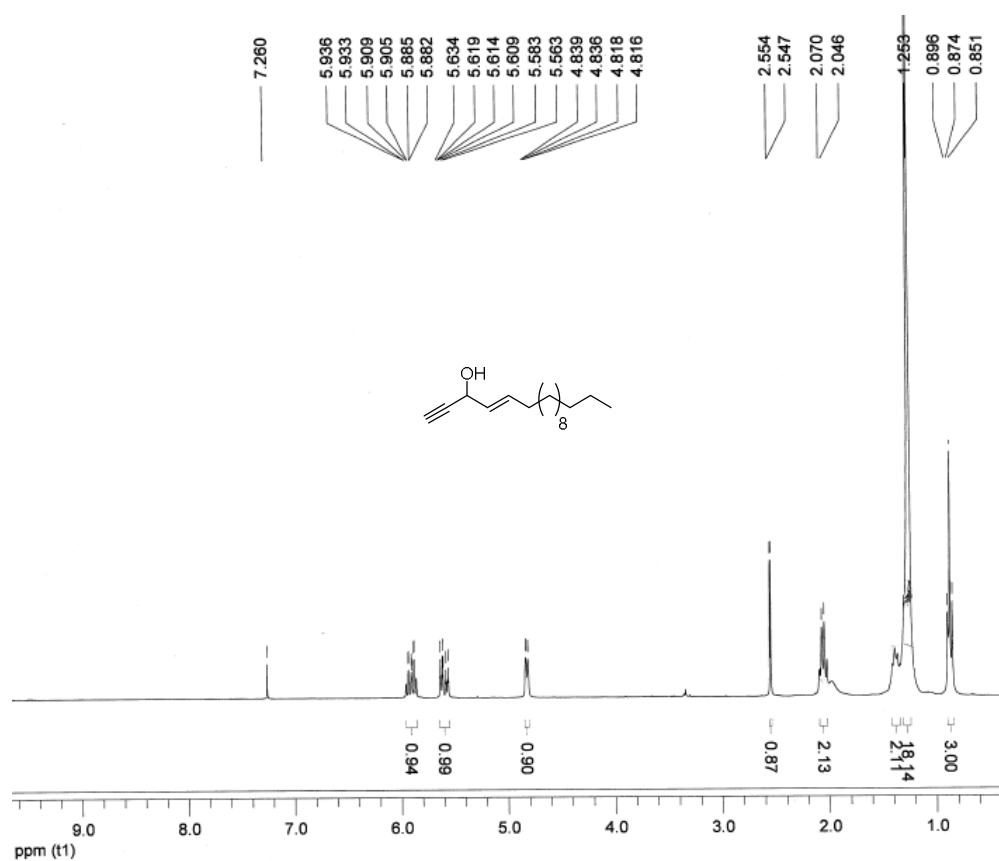




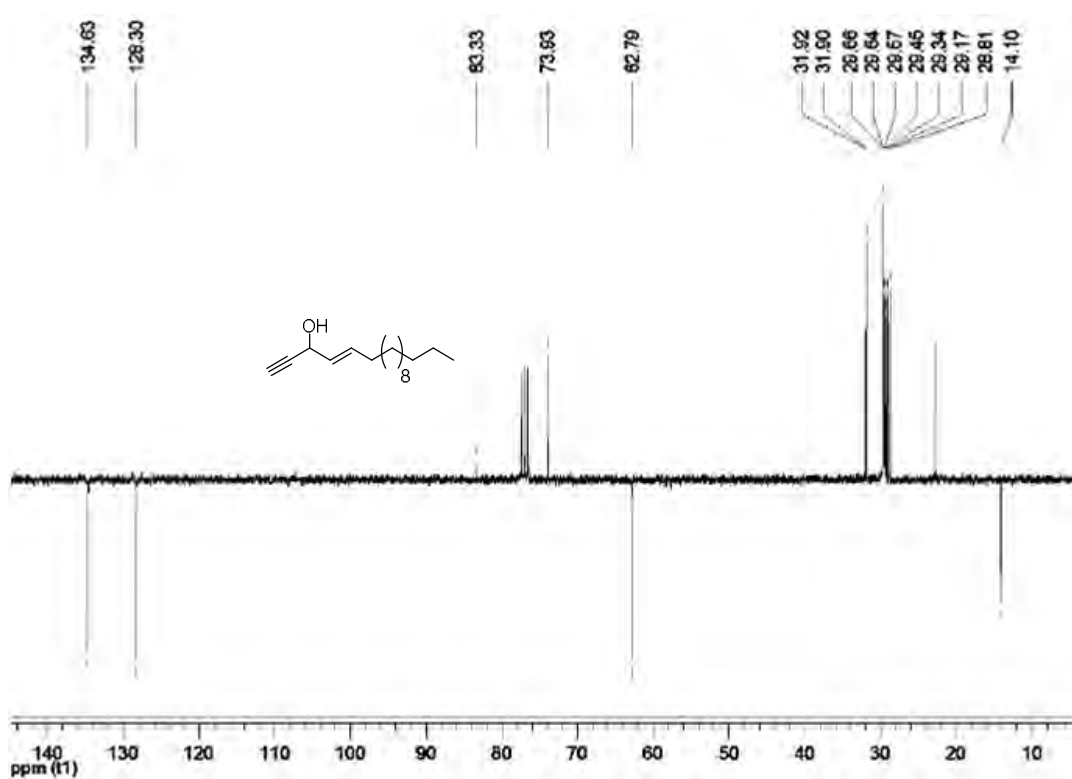
<sup>1</sup>H ЯМР спектр продукту приєднання Пу (вихідна для **2.2**) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



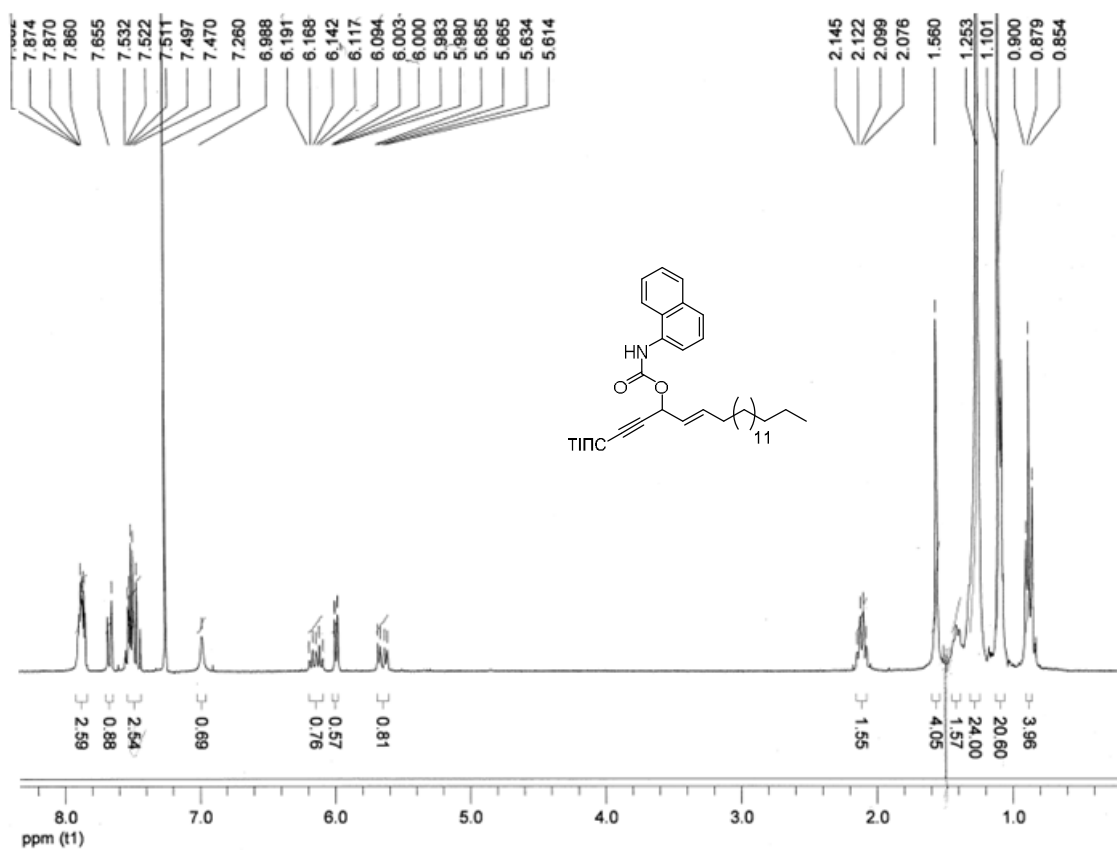
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр продукту приєднання Пу (вихідна для **2.2**) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



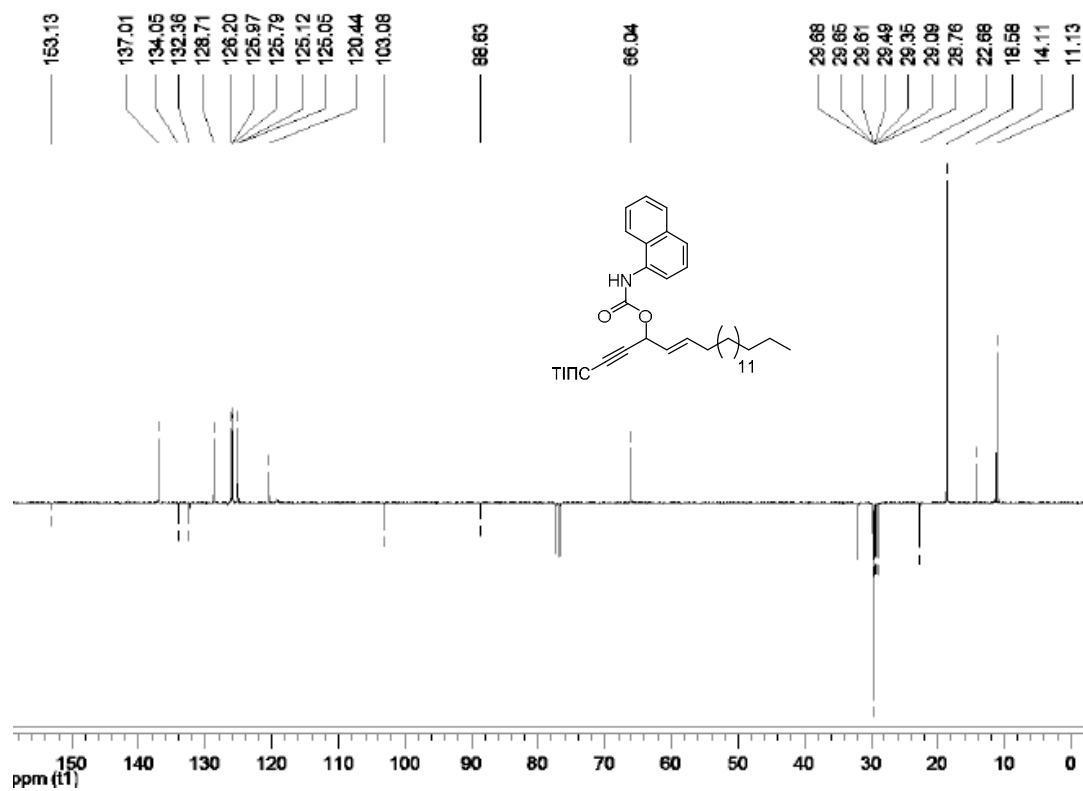
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.2** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



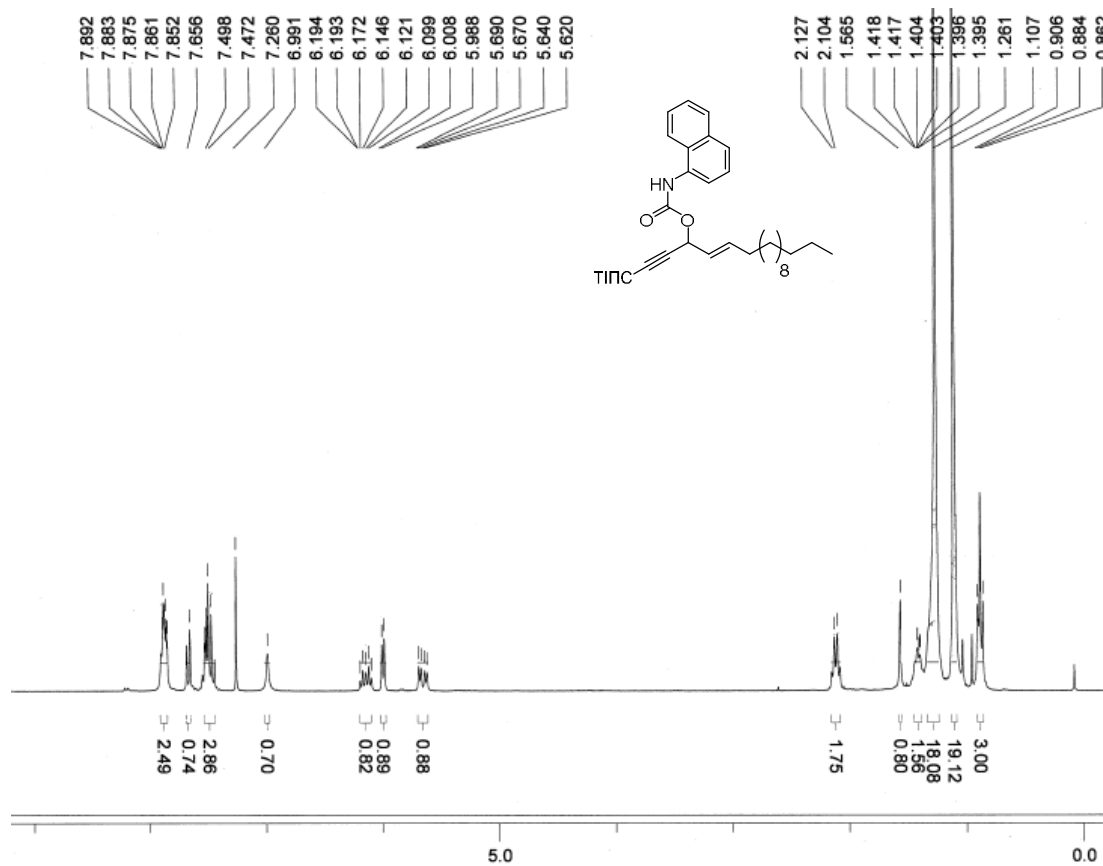
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.2** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



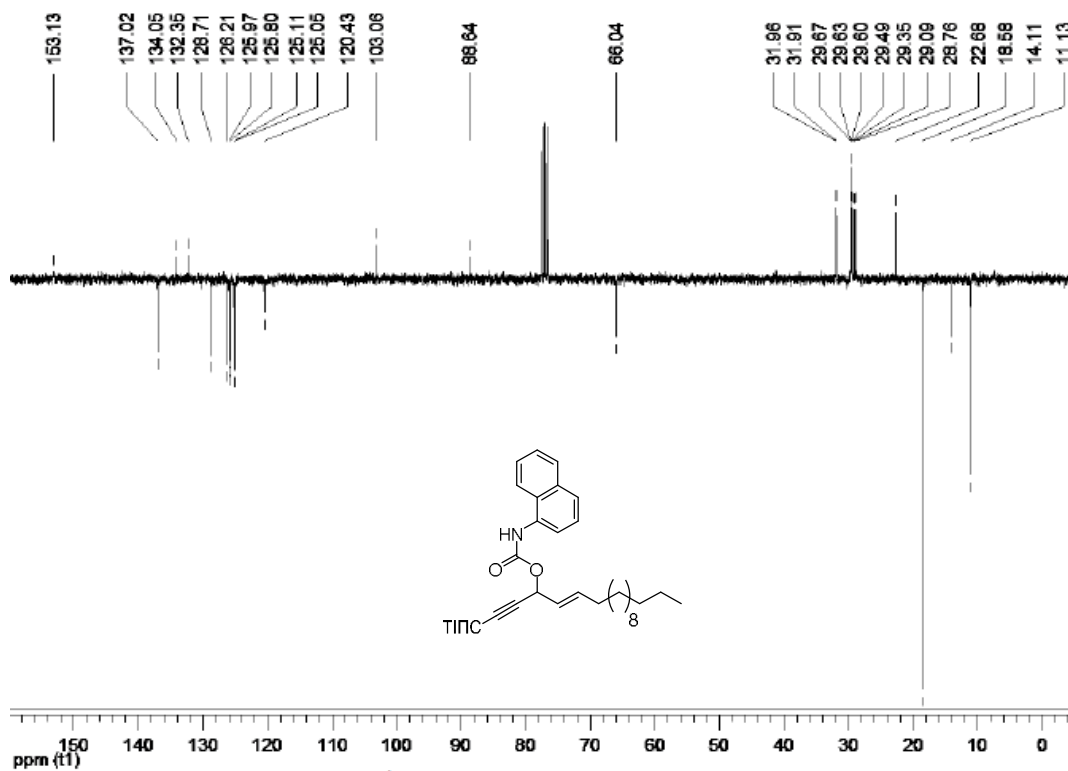
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.3** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



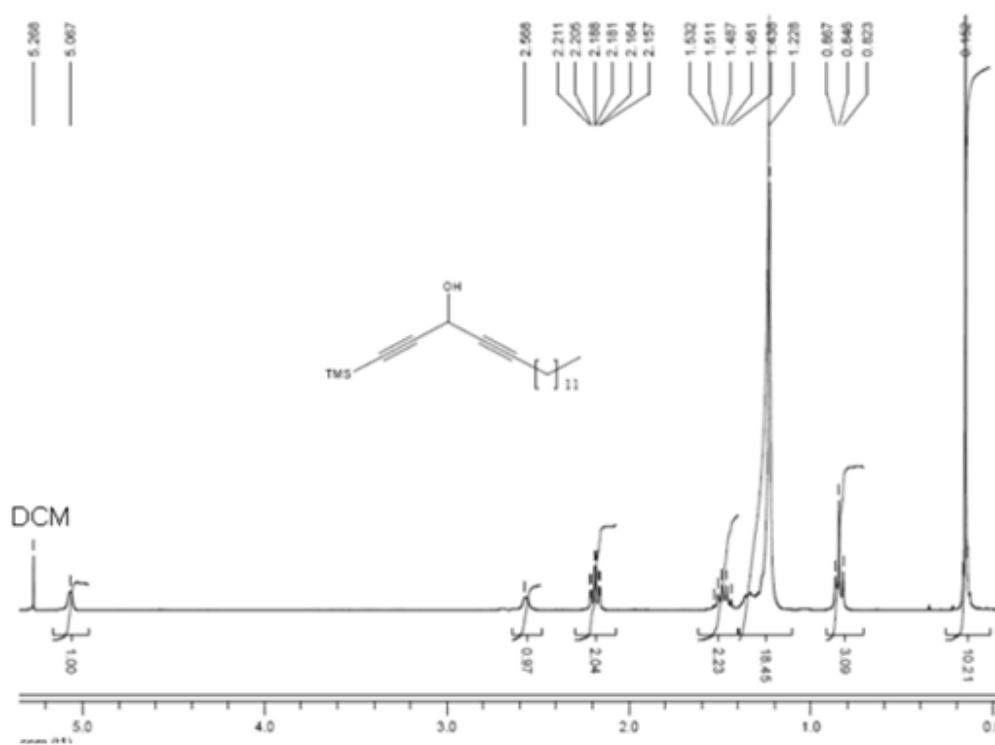
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.3** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



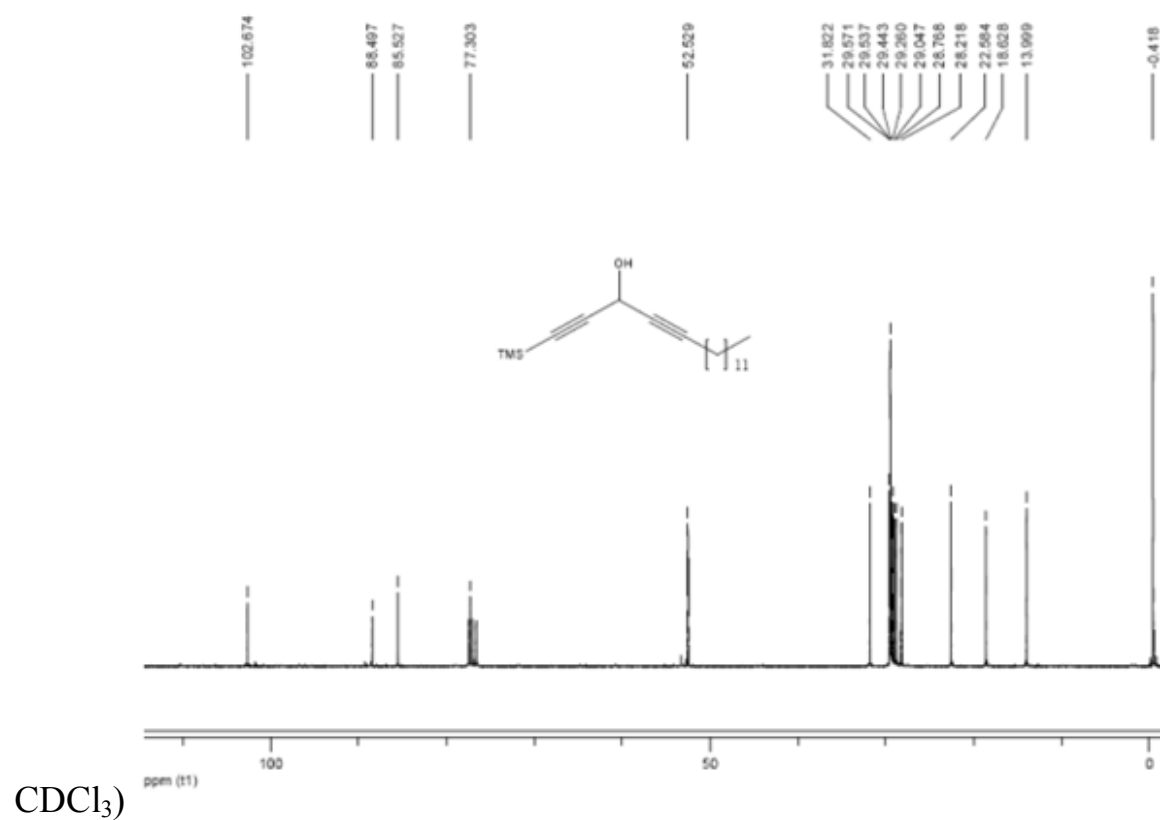
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.4** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.4** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

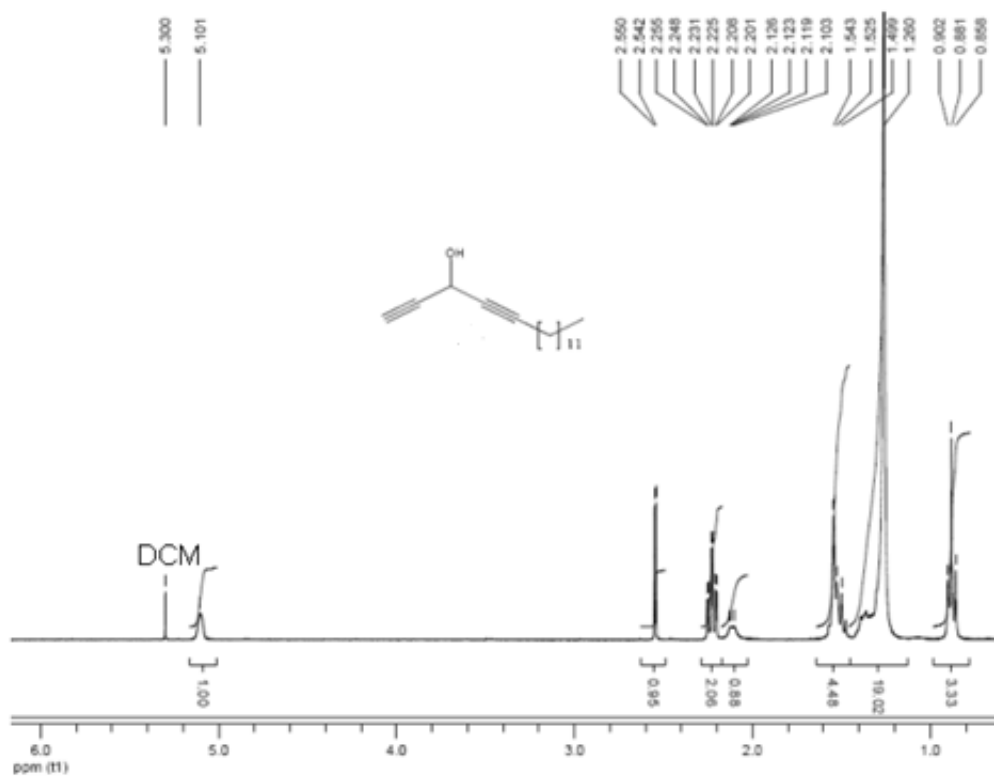


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.9** (300 MHz,

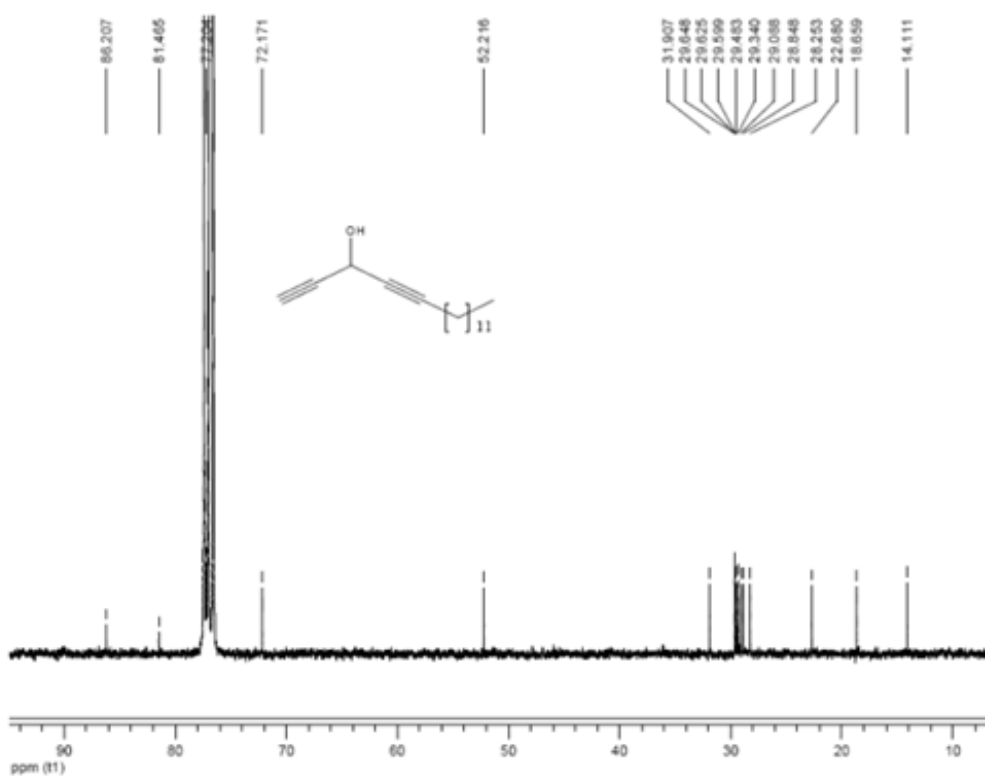


<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.9** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

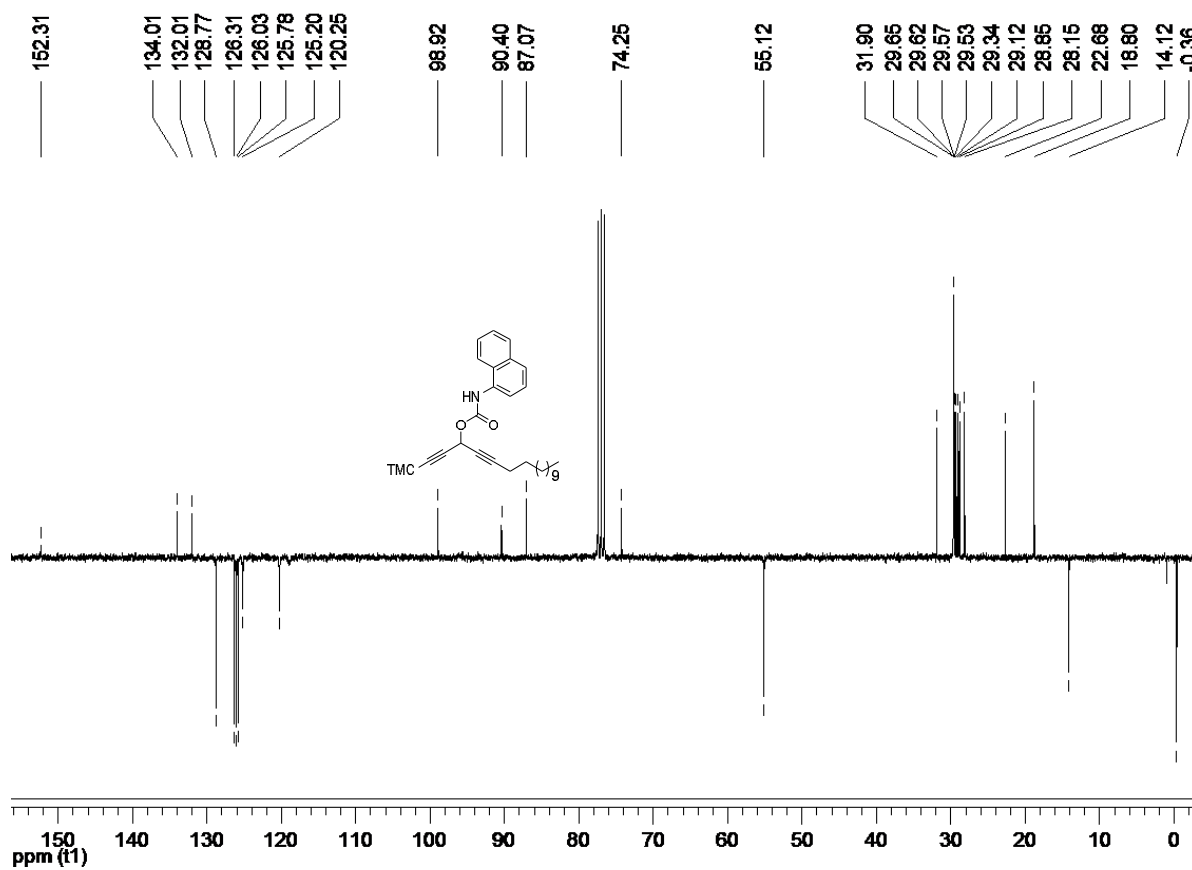




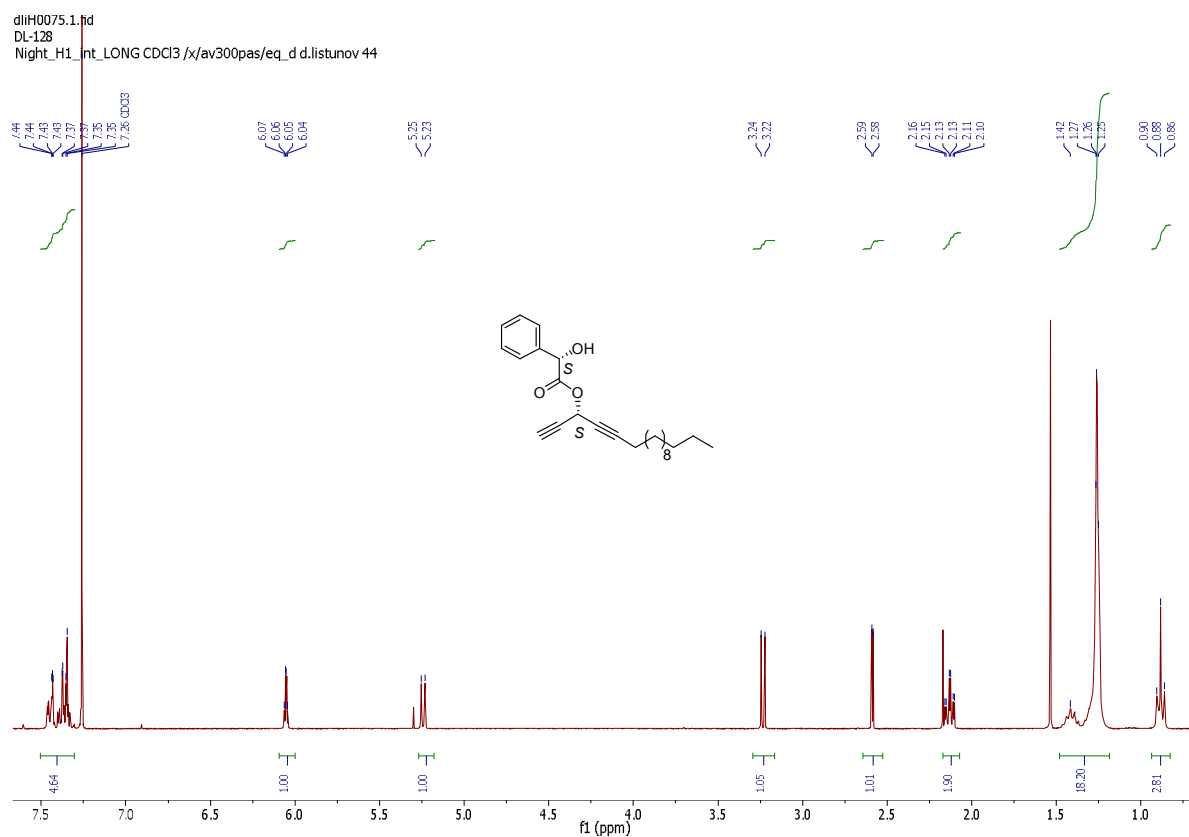
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.10** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



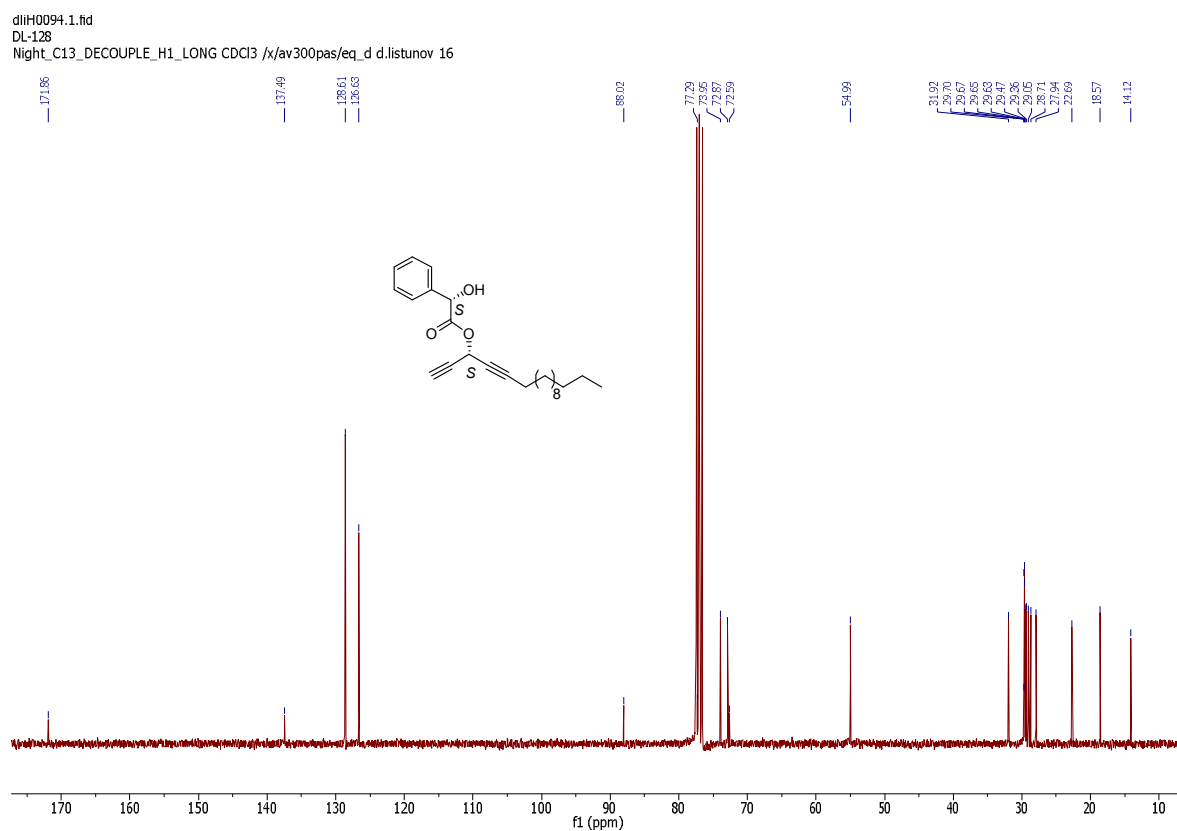
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.10** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



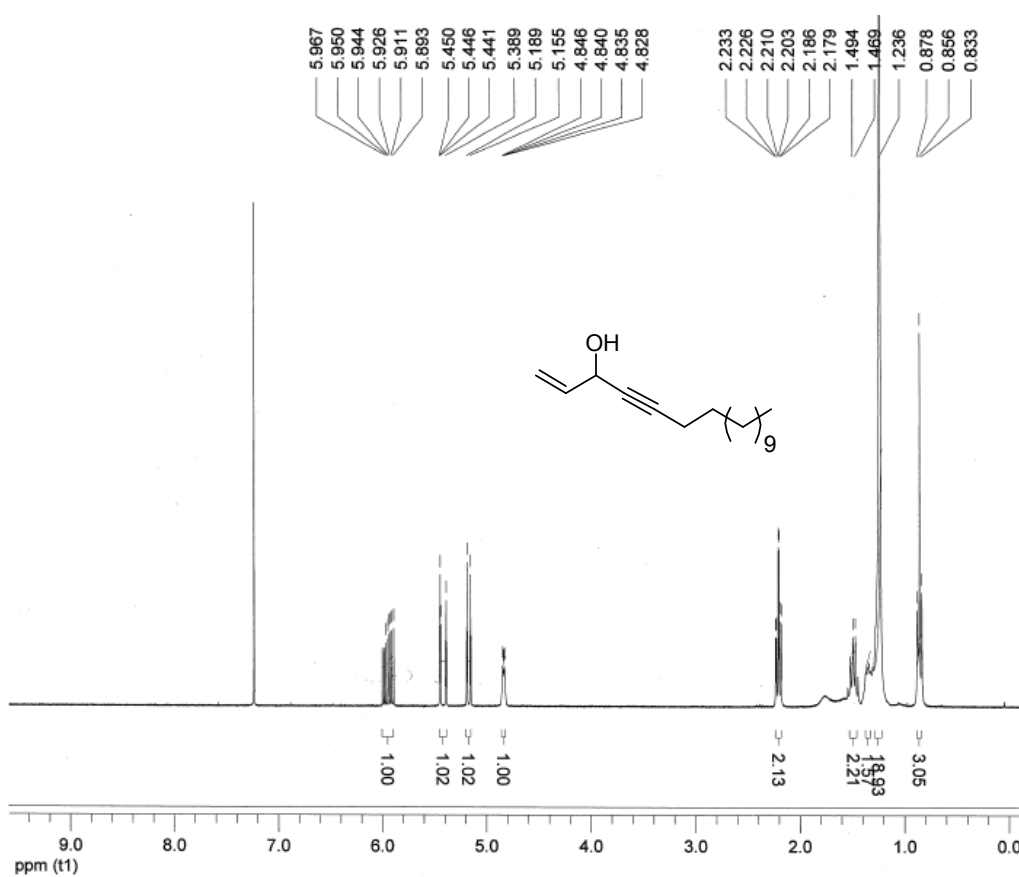
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.11** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



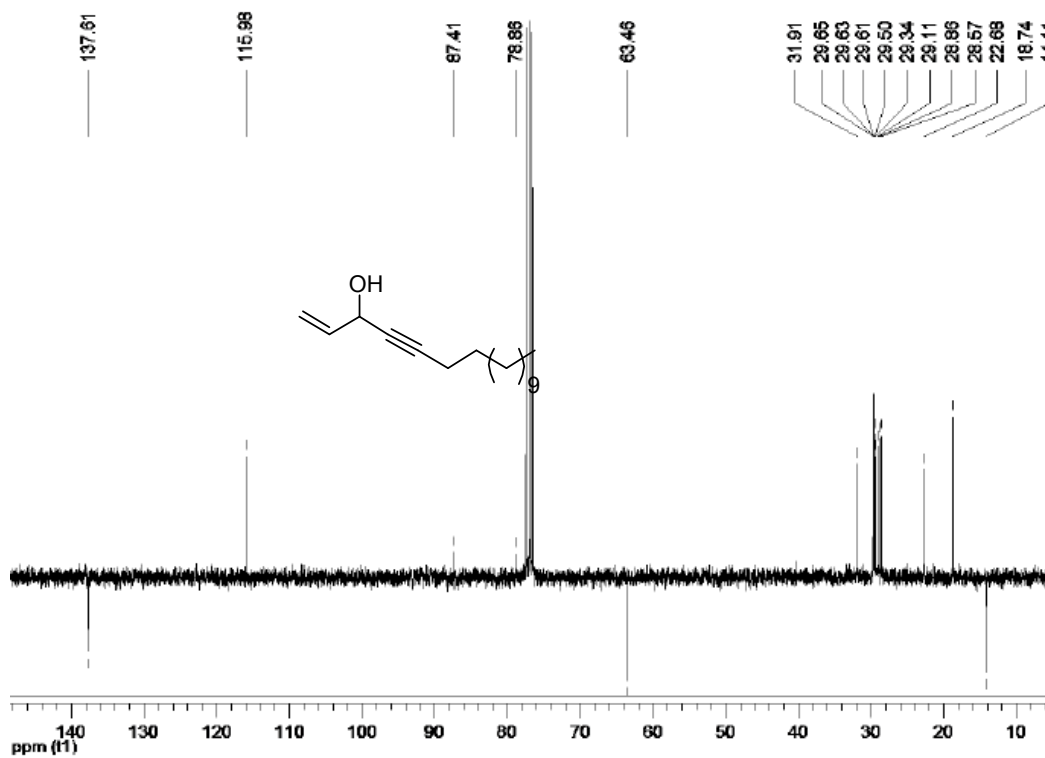
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки *(S,S)*-2.12 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



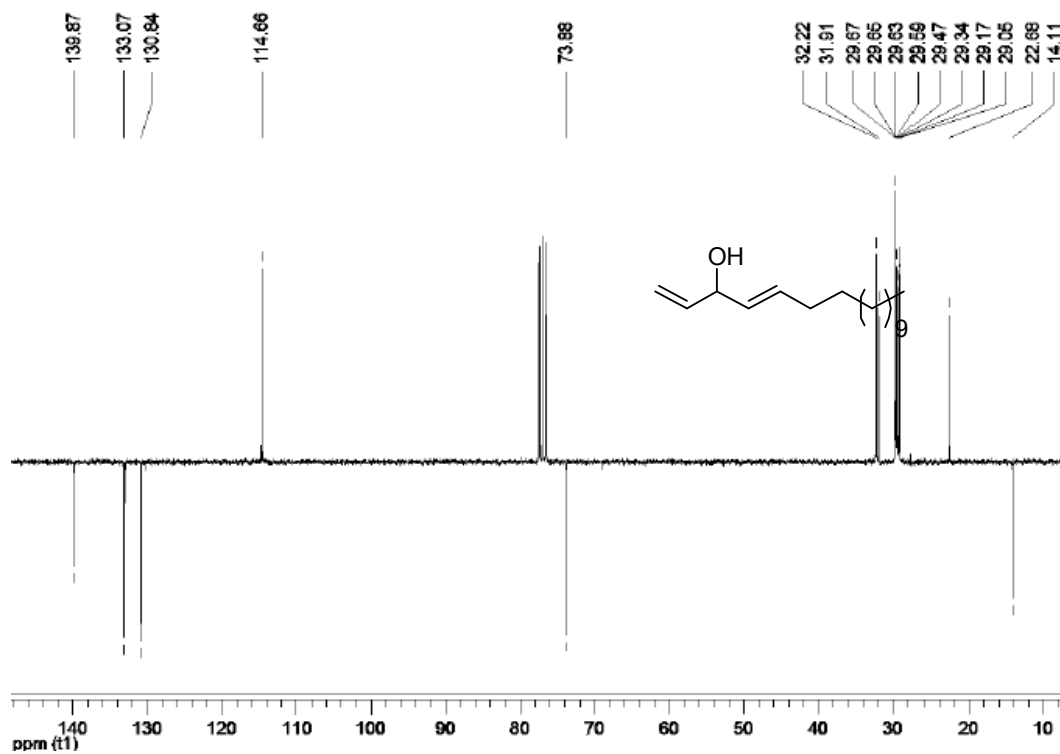
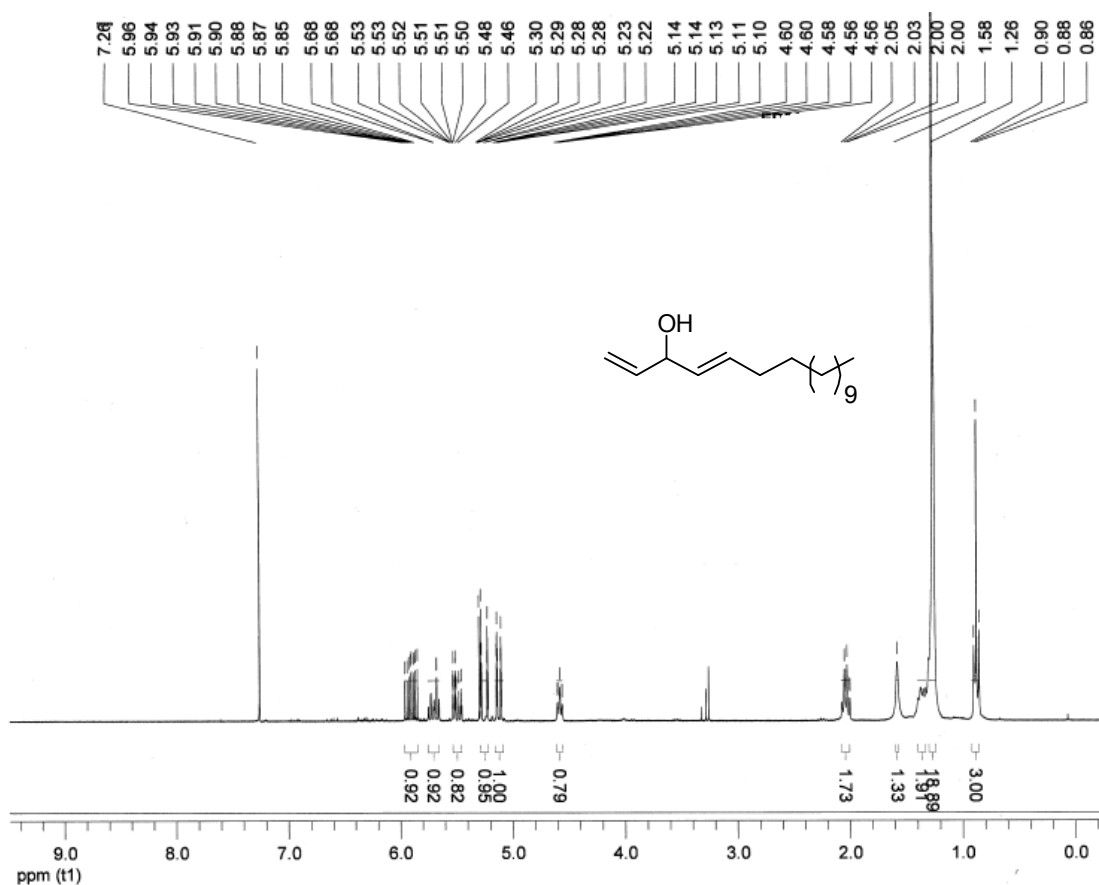
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки *(S,S)*-2.12 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.14** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

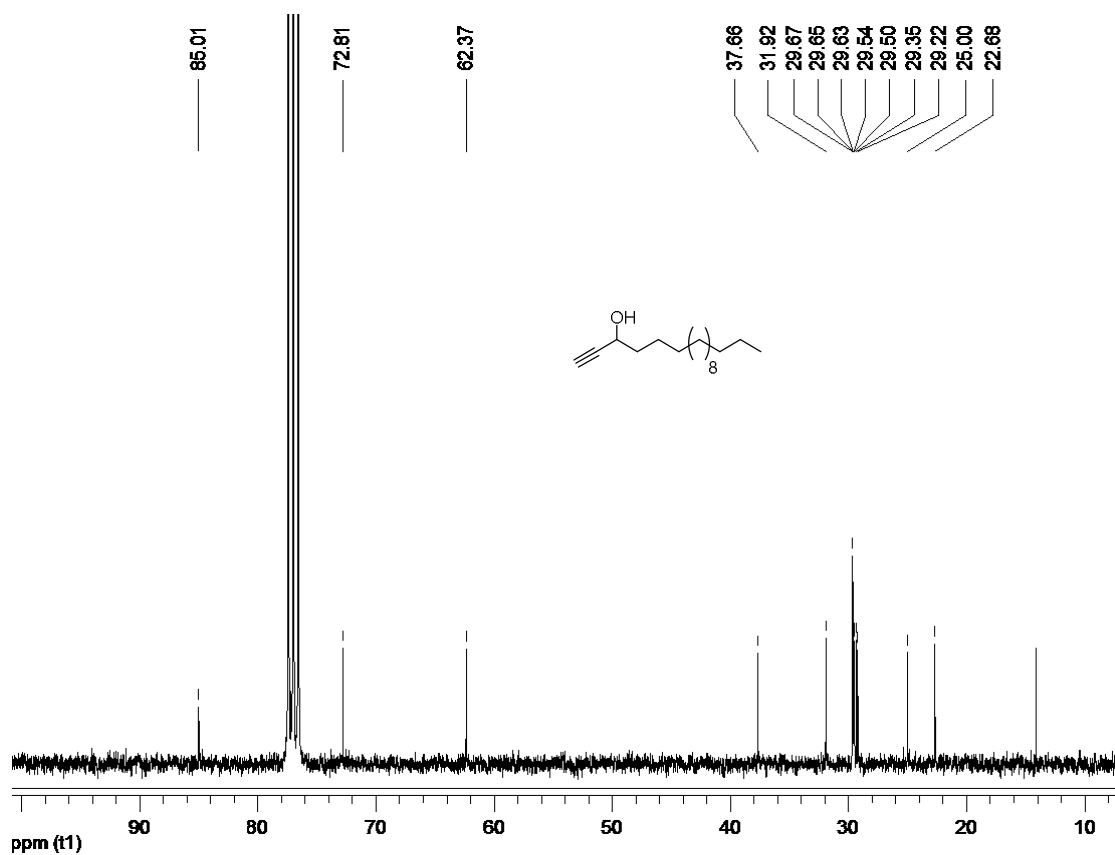


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.14** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

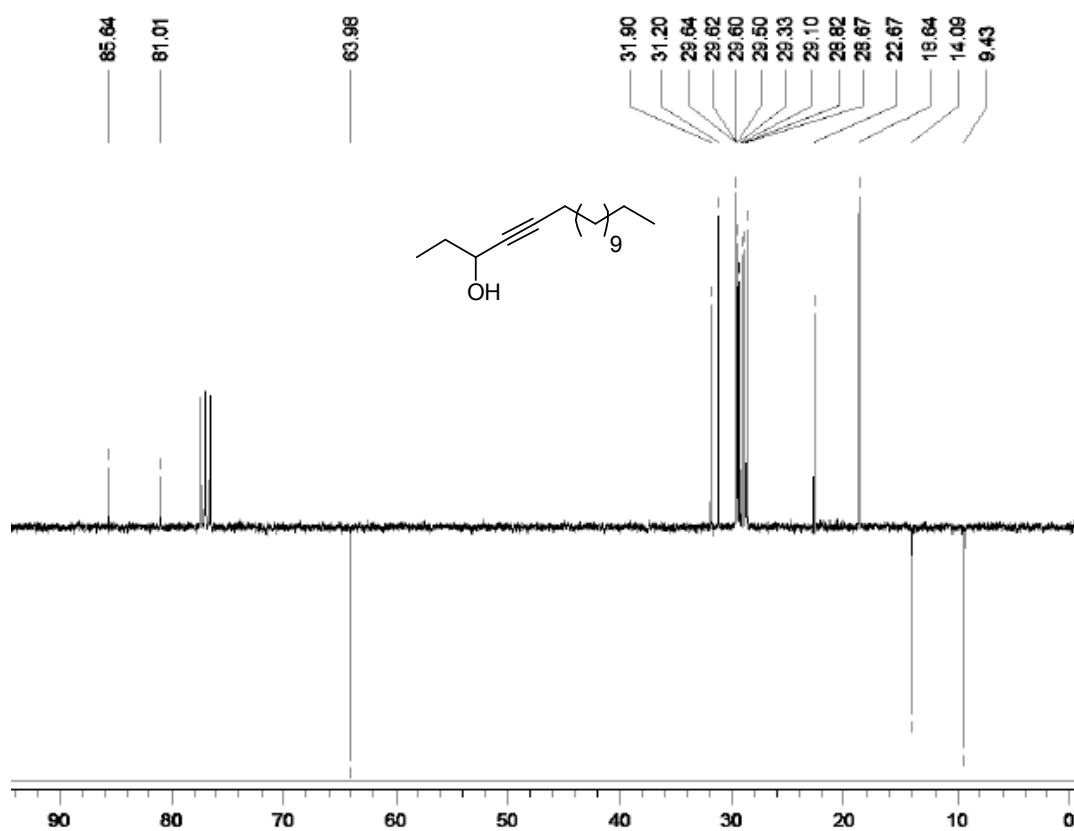
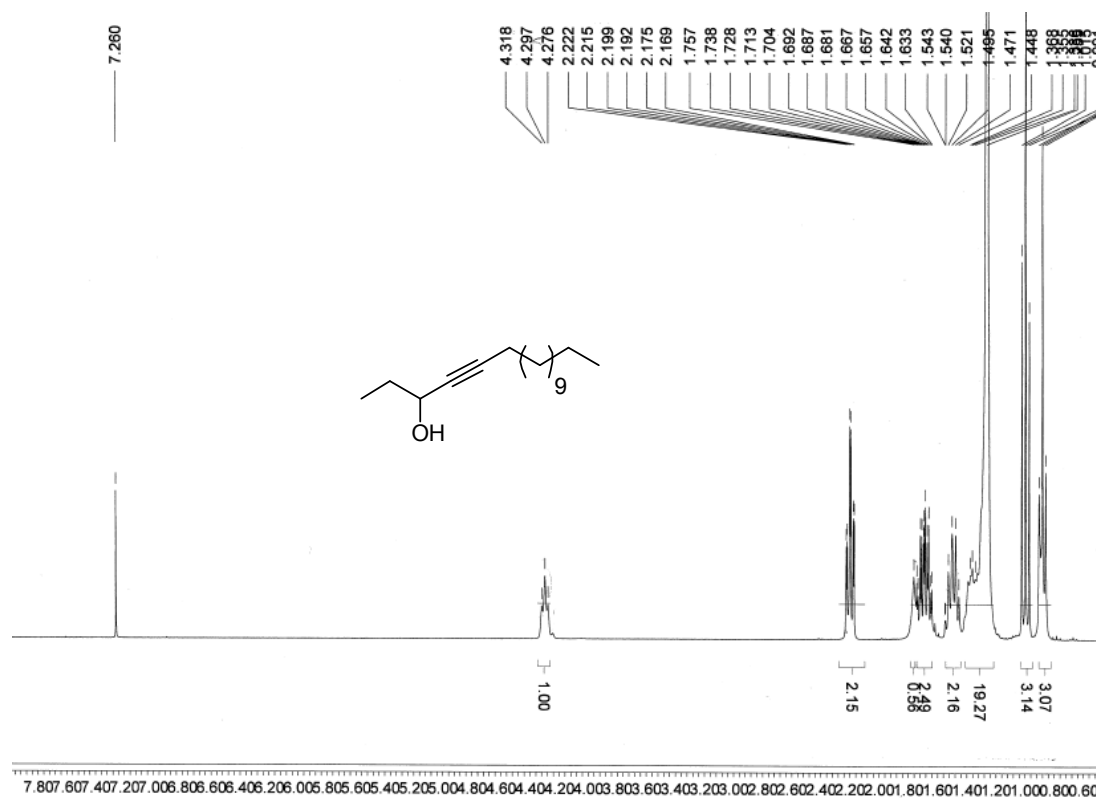


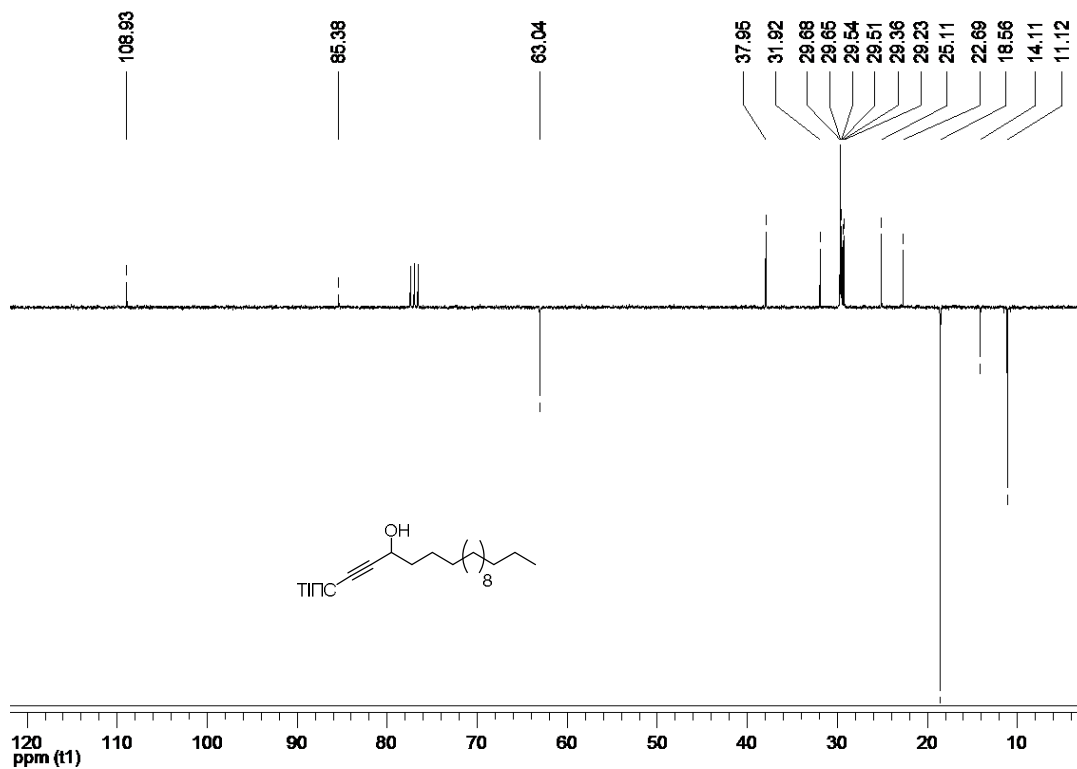
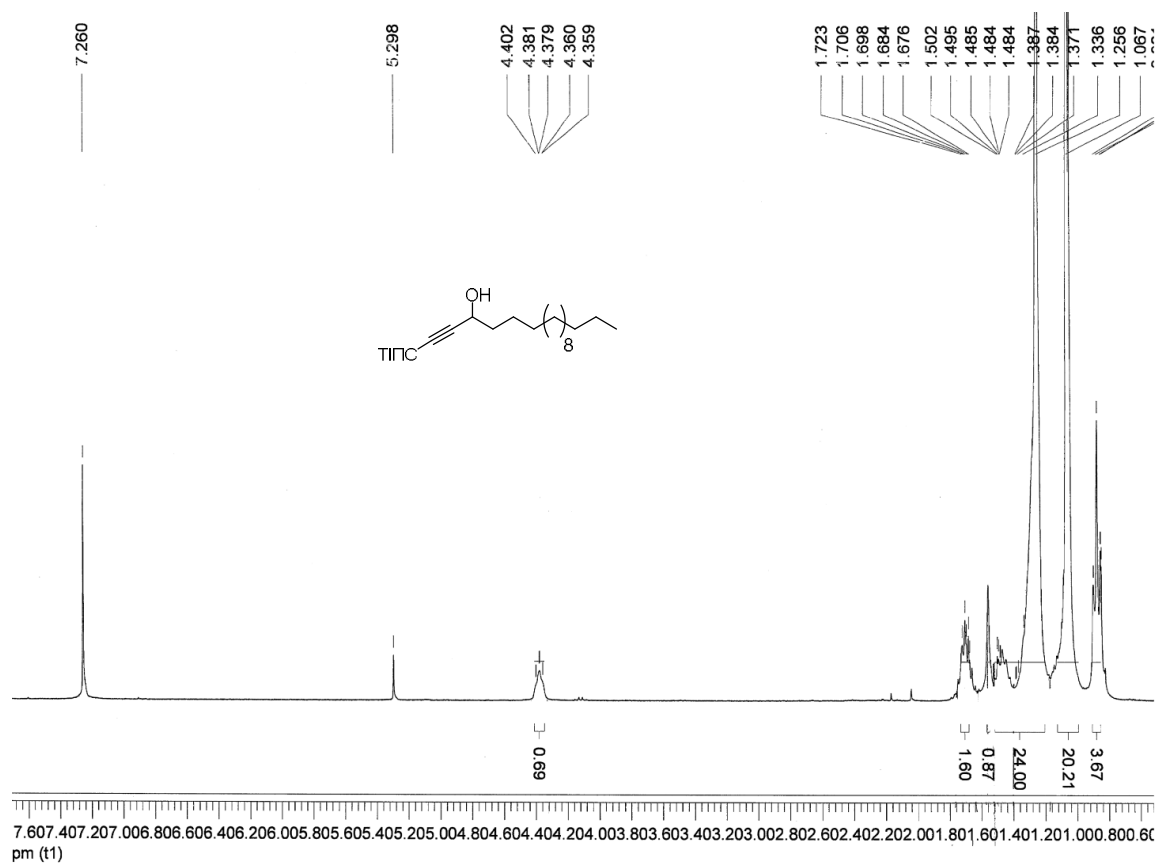


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.18** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

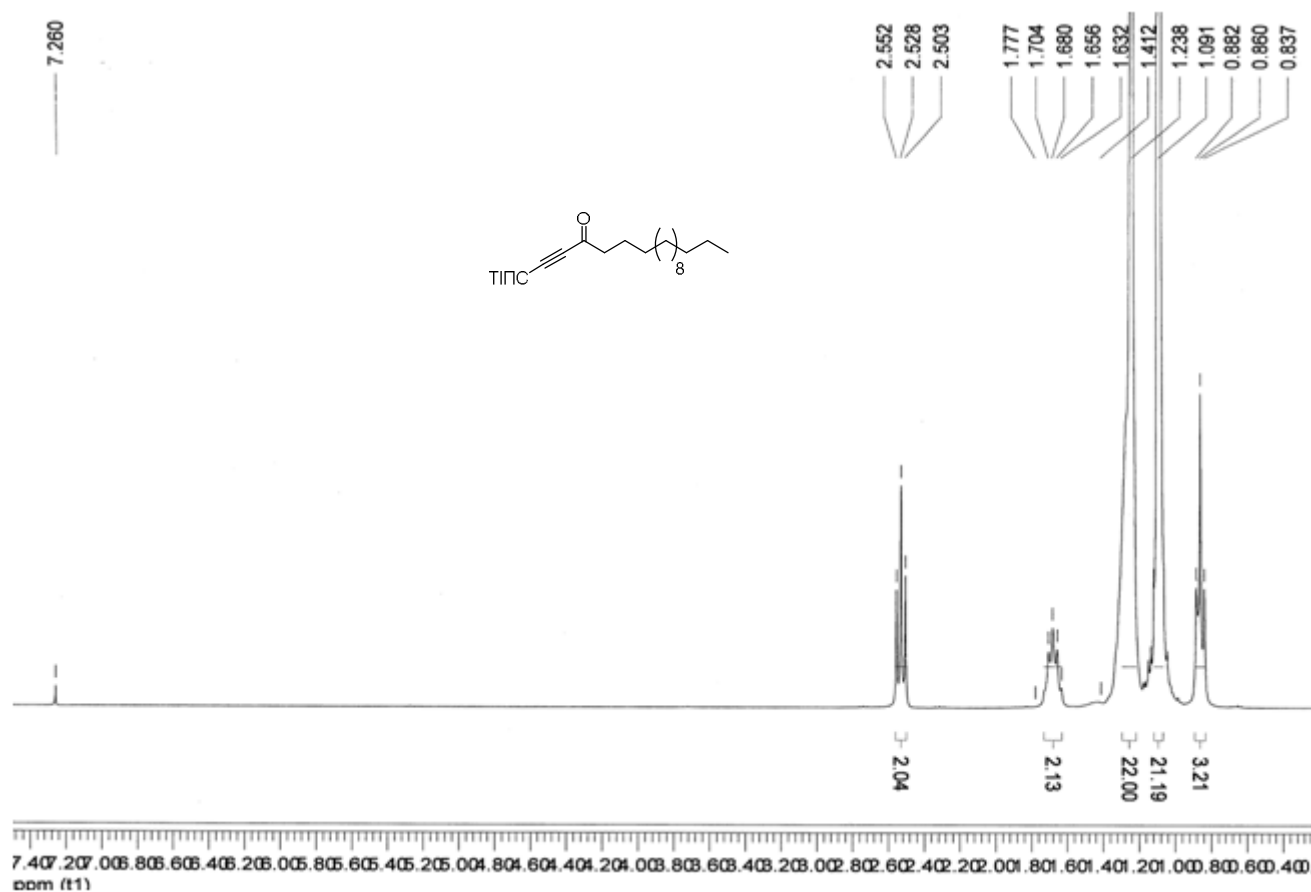


<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.18** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

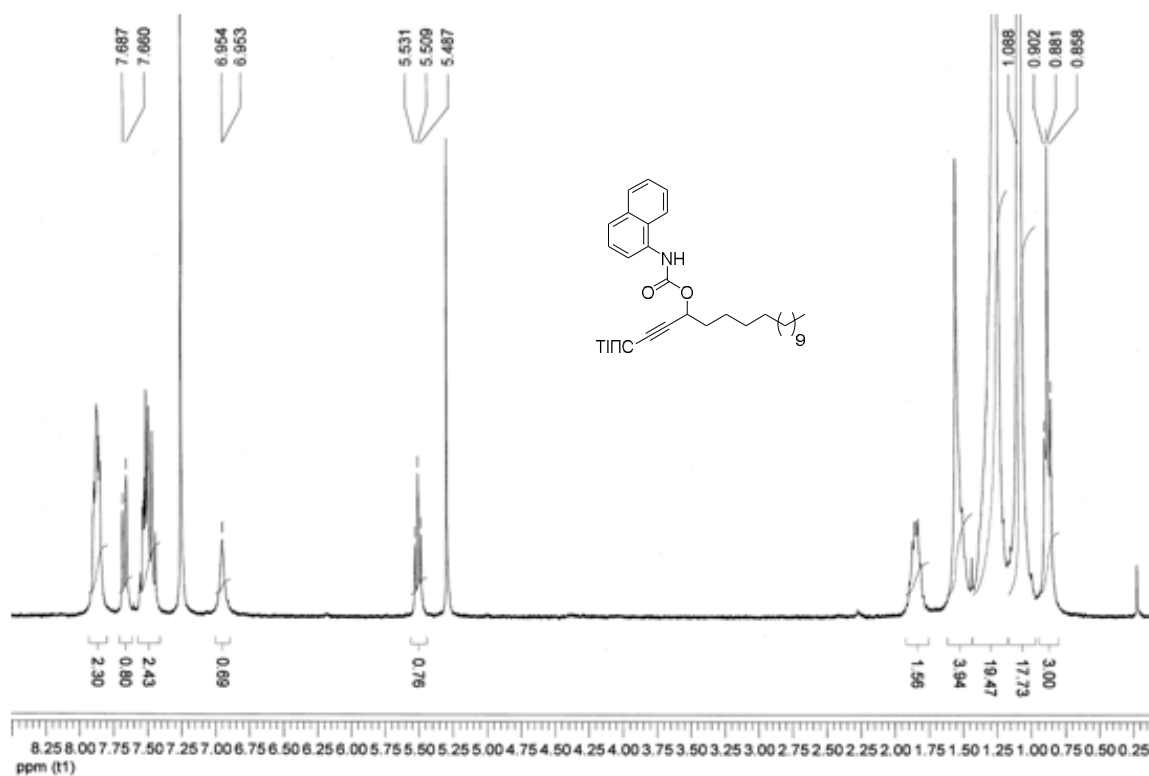




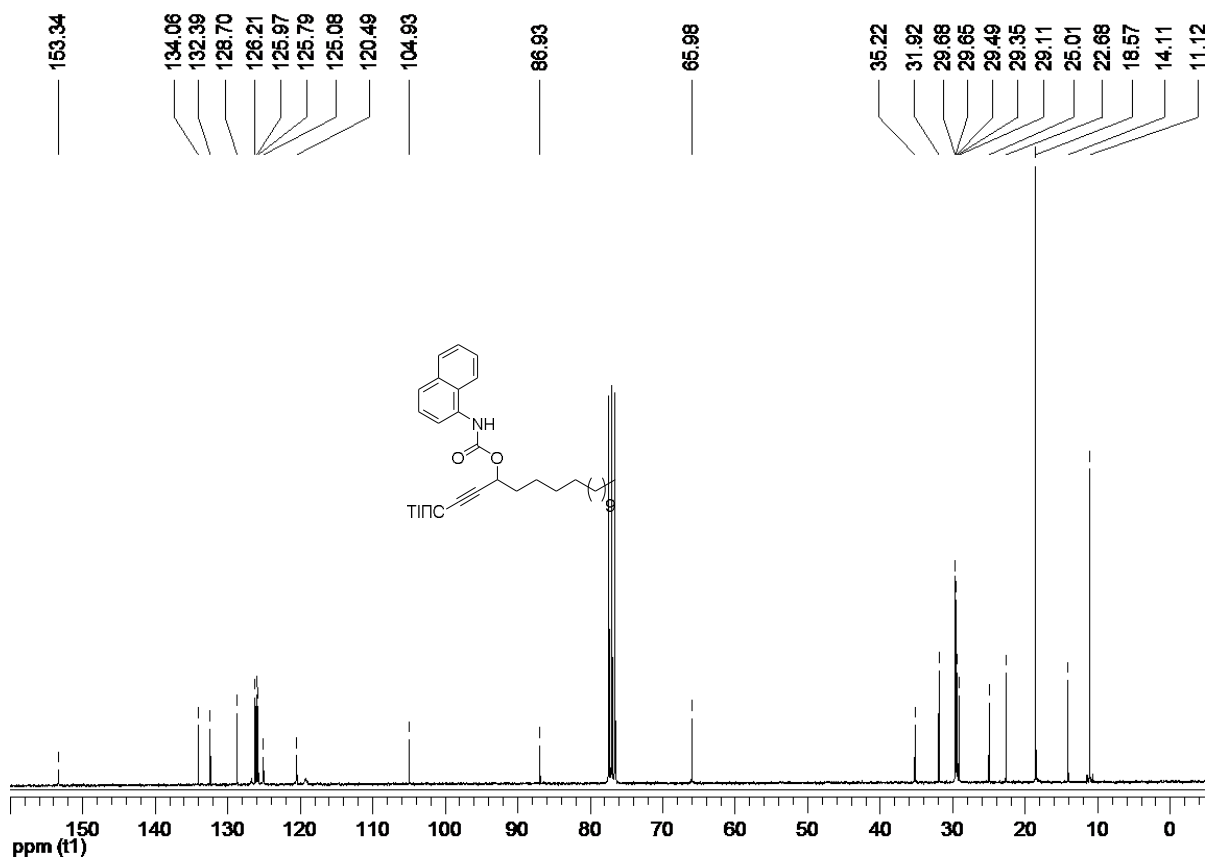




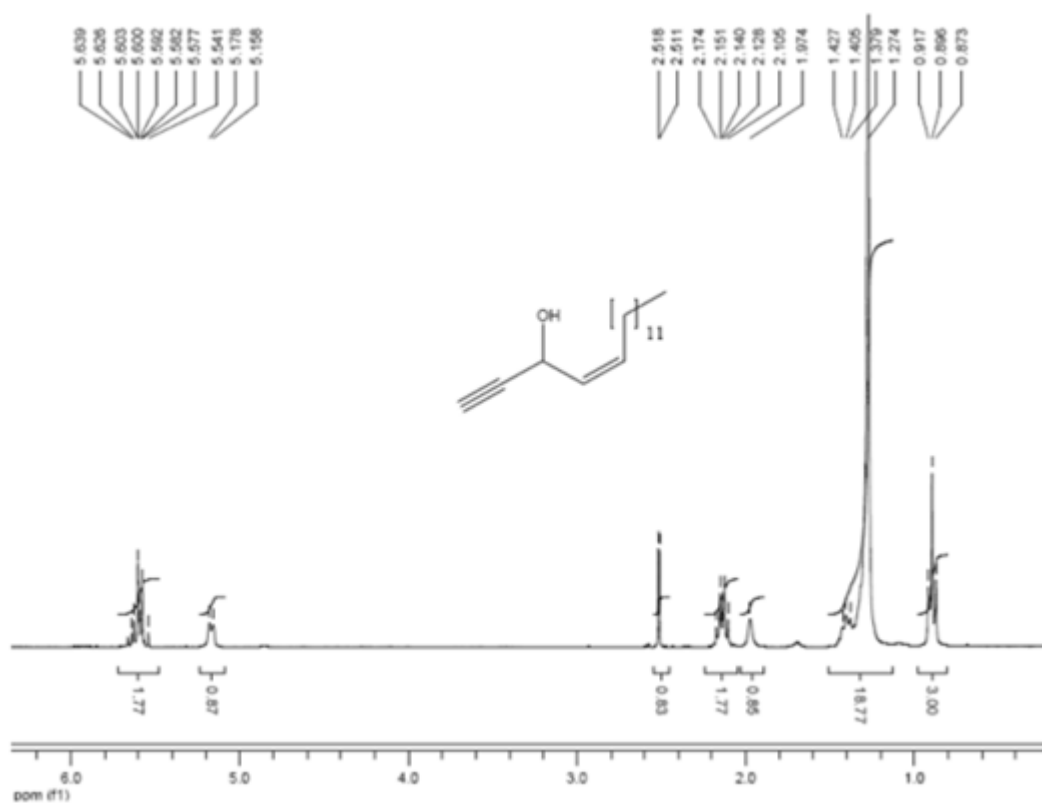
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.21** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



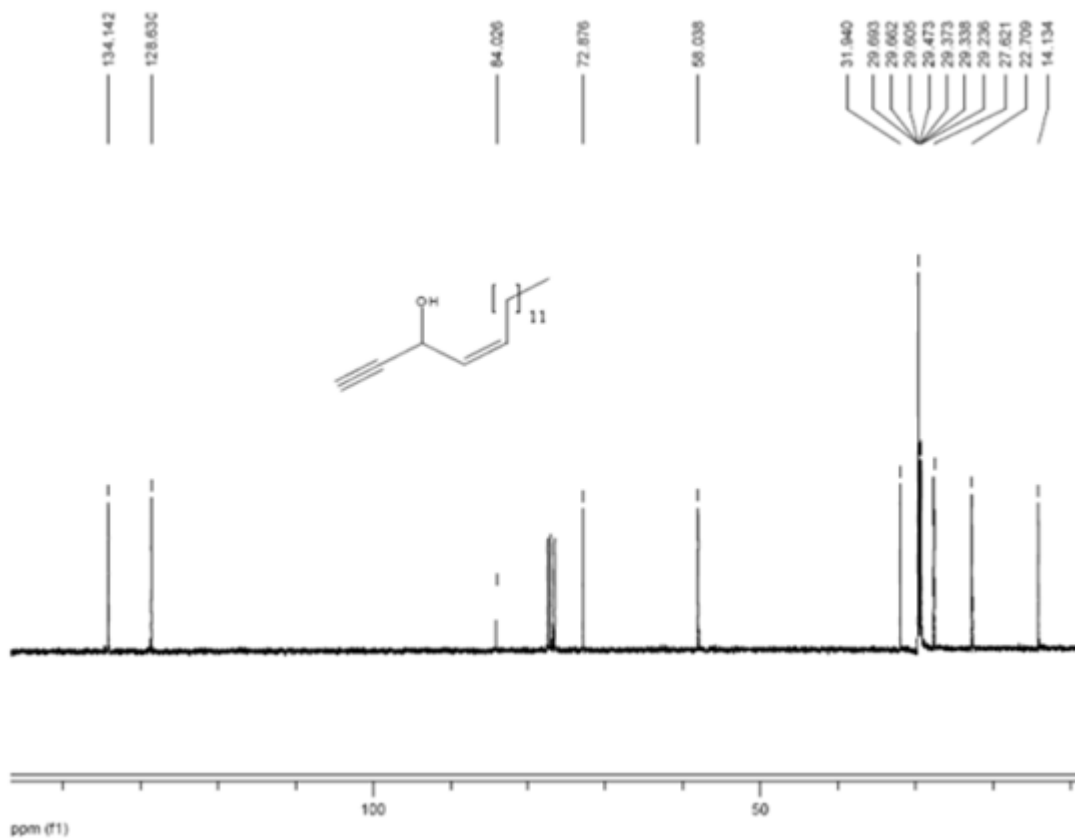
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.22** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



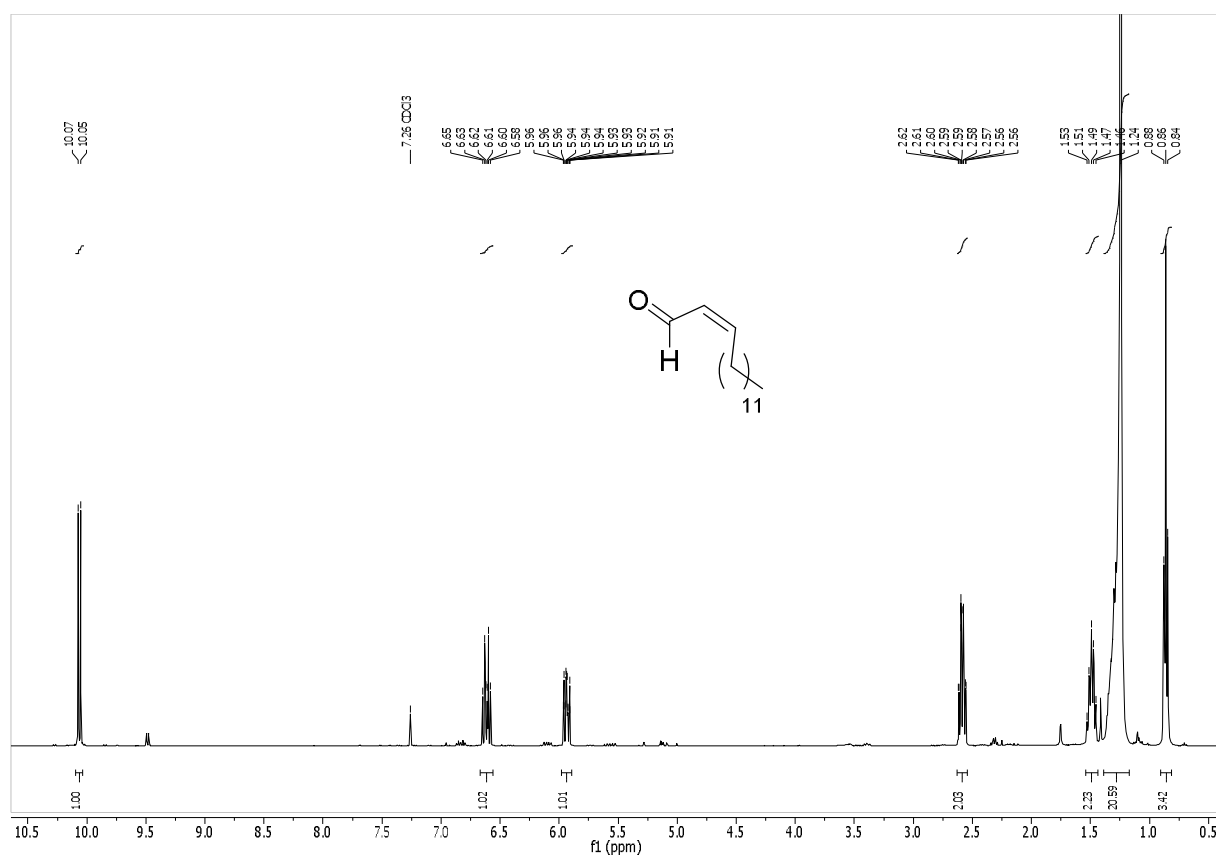
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.22** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



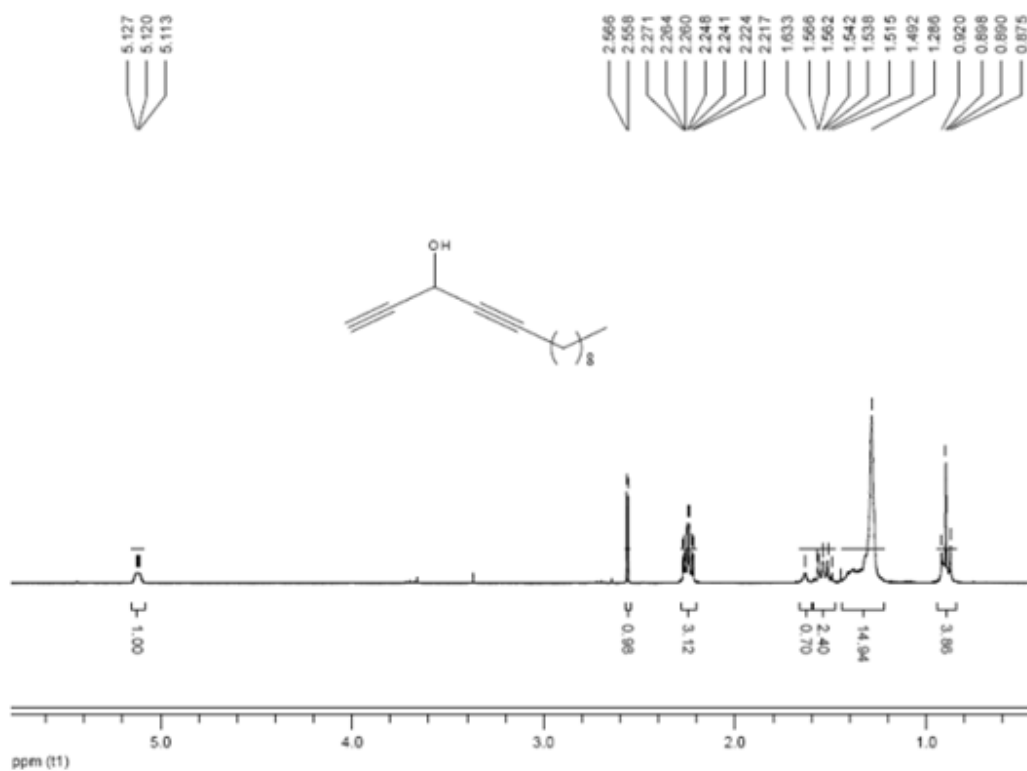
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.23** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



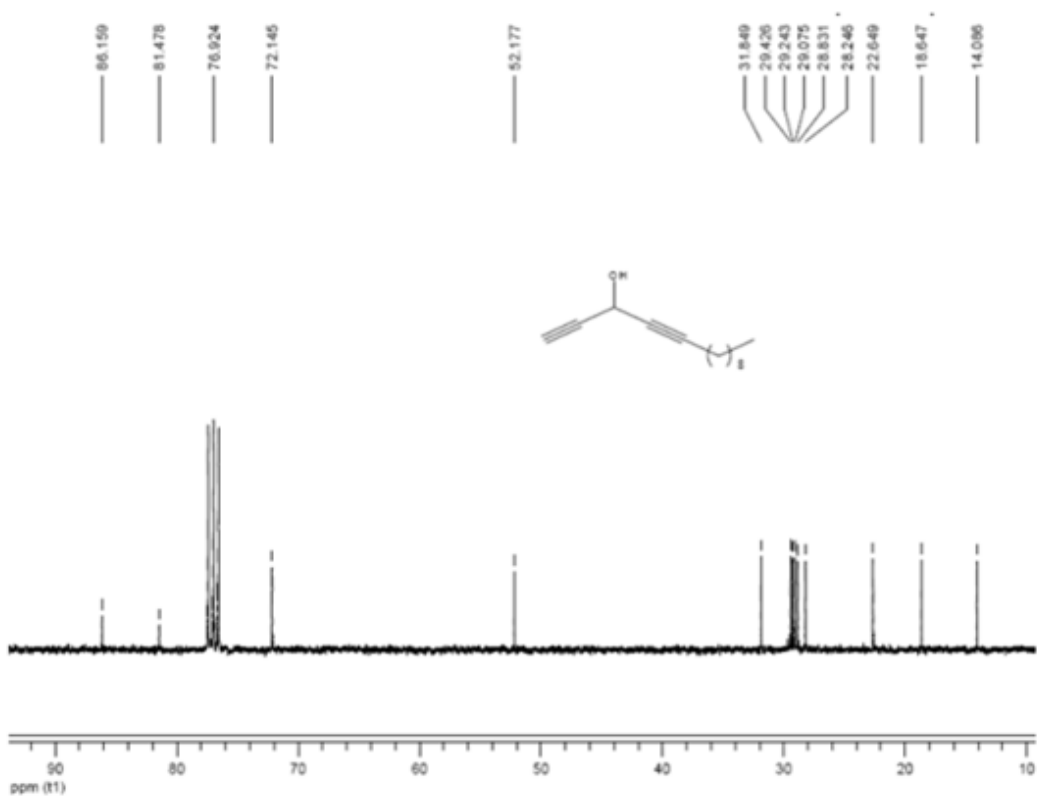
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.23** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



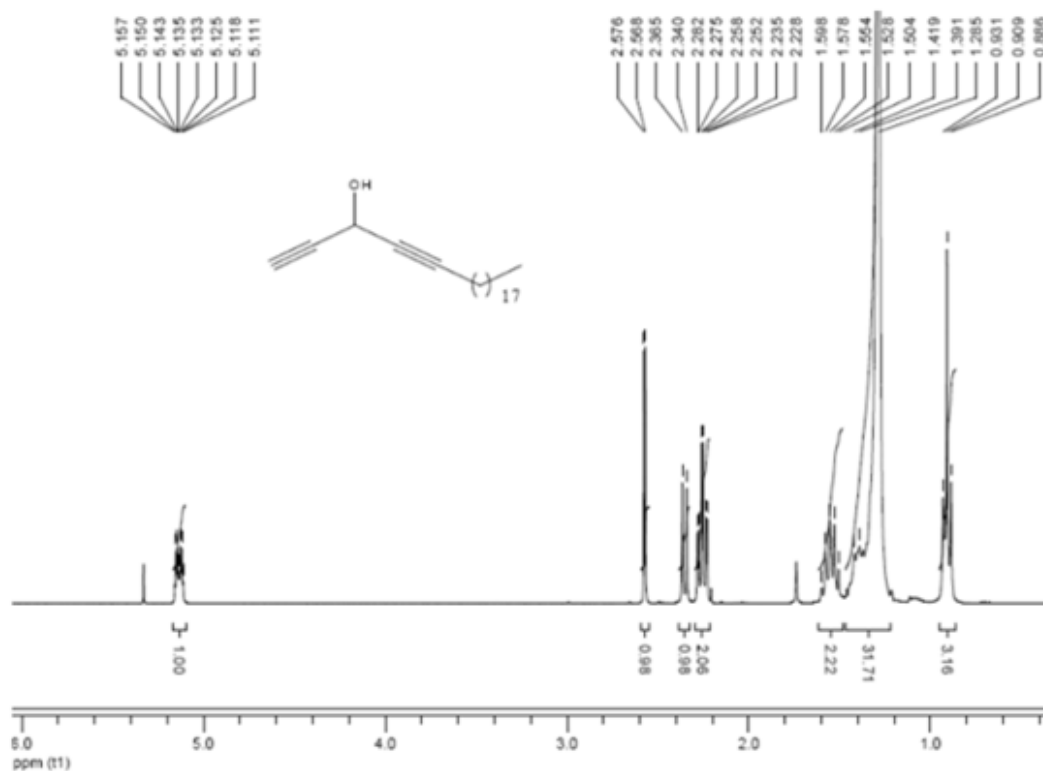
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.26** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



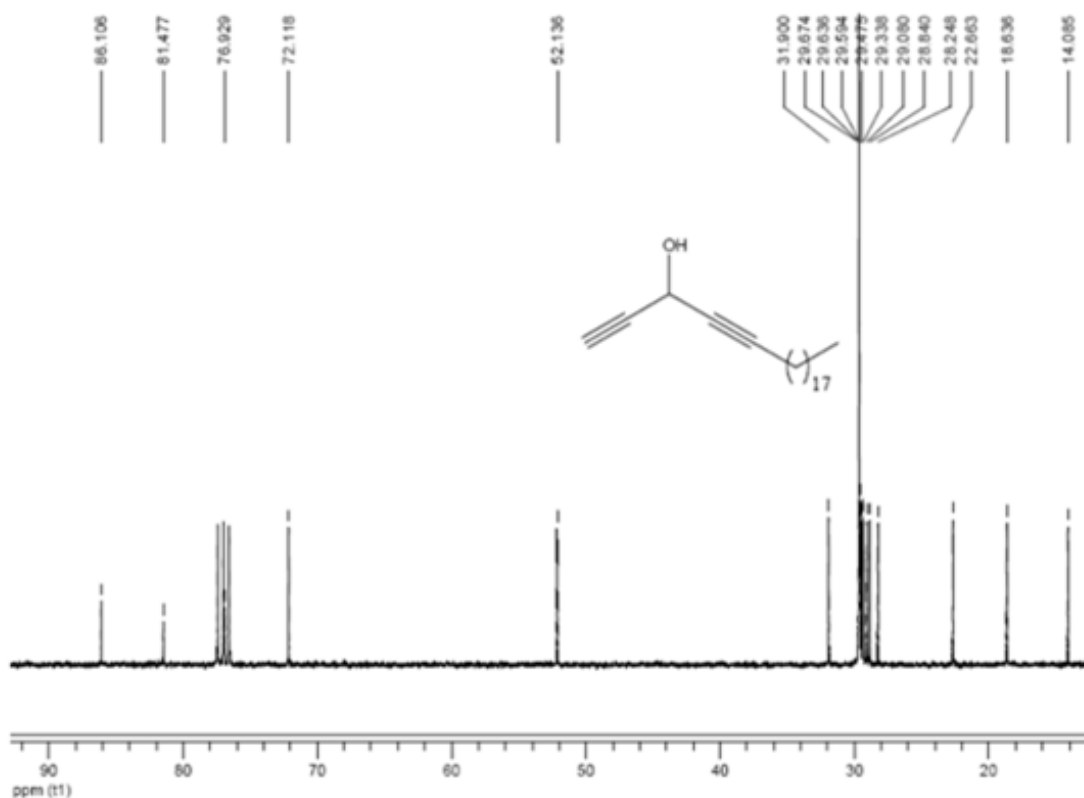
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.27** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



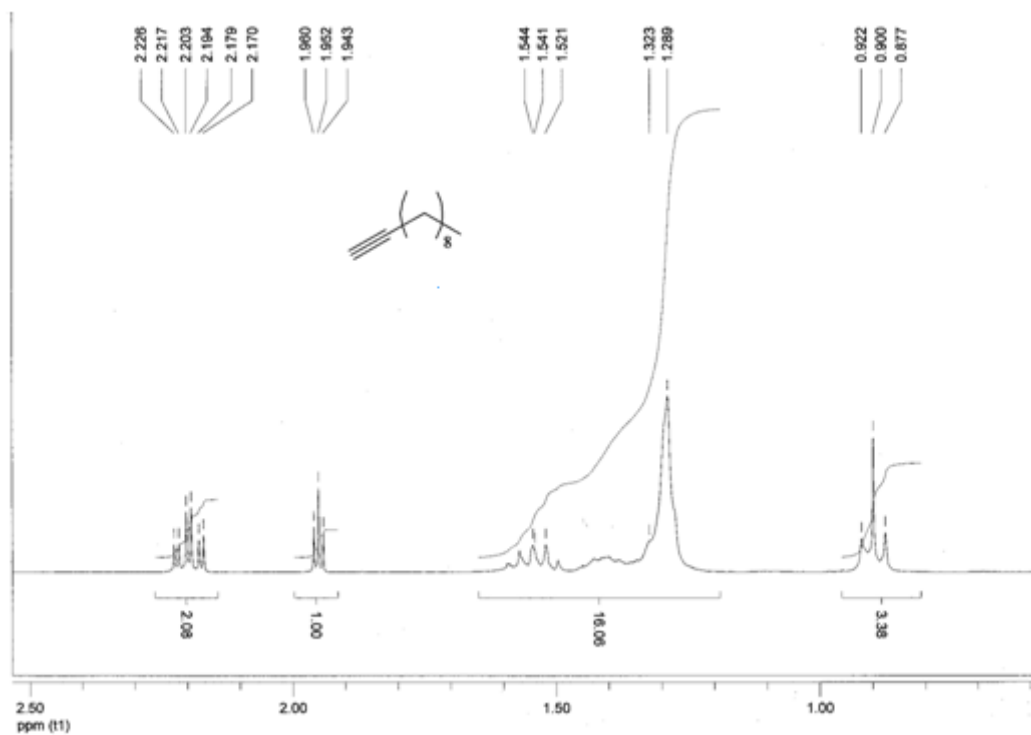
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.27** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



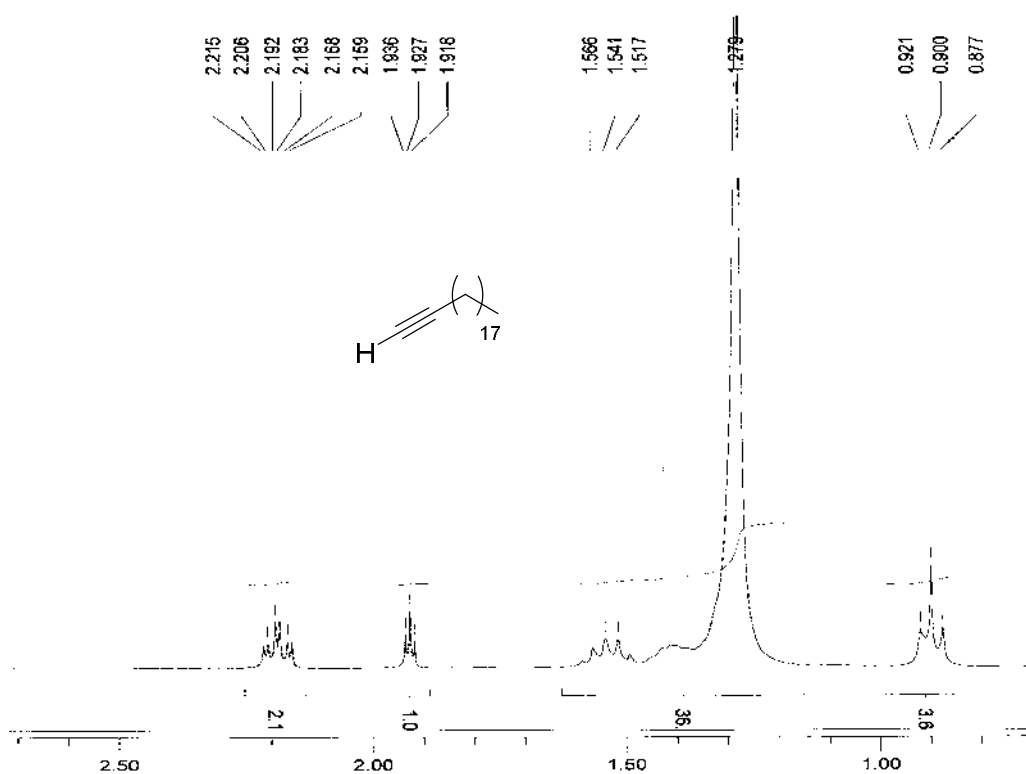
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.28** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



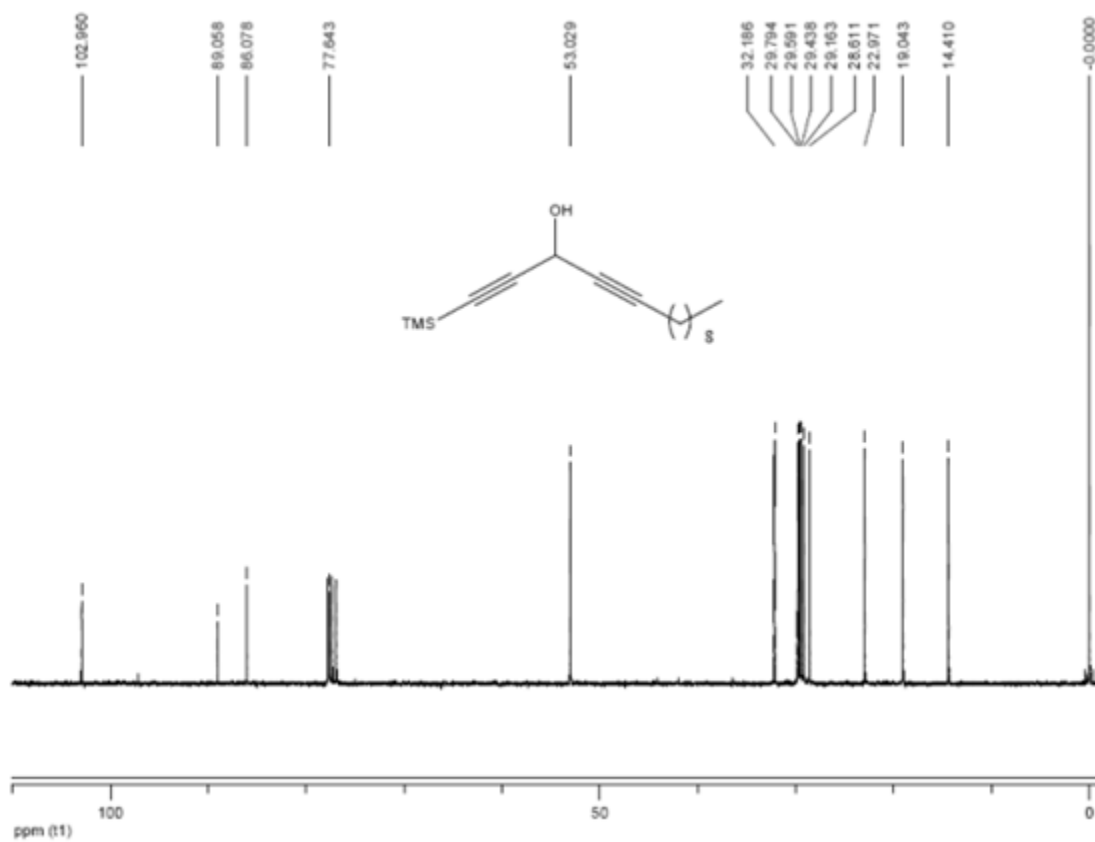
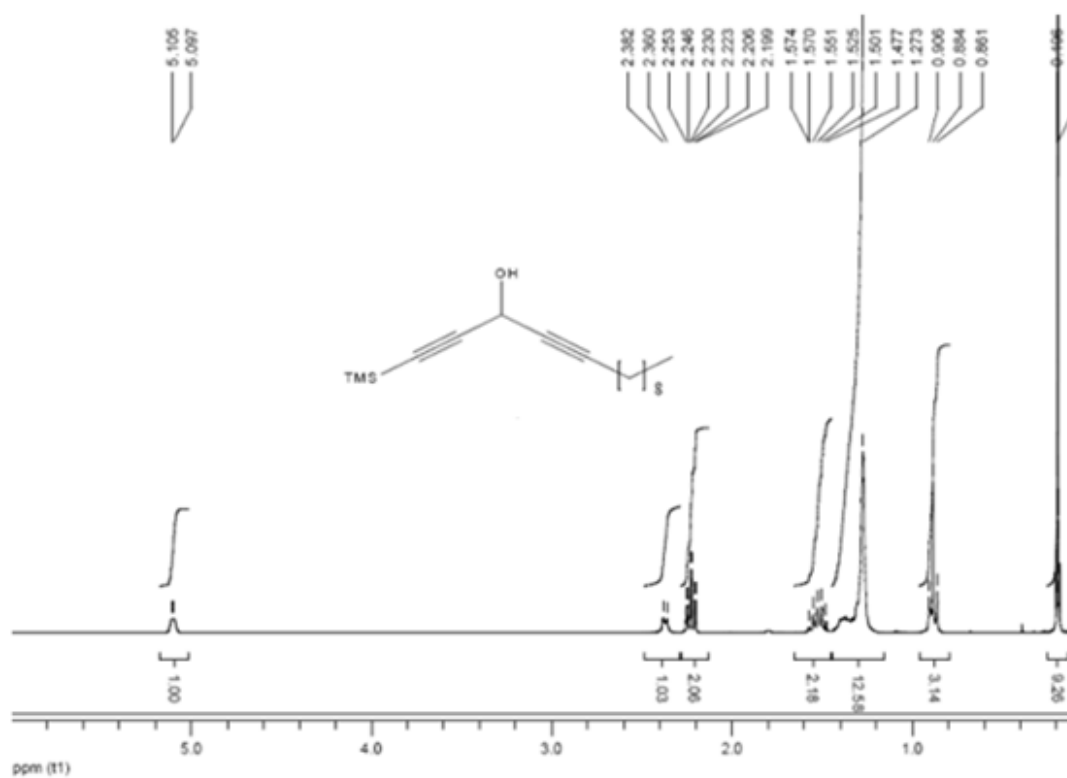
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.28** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



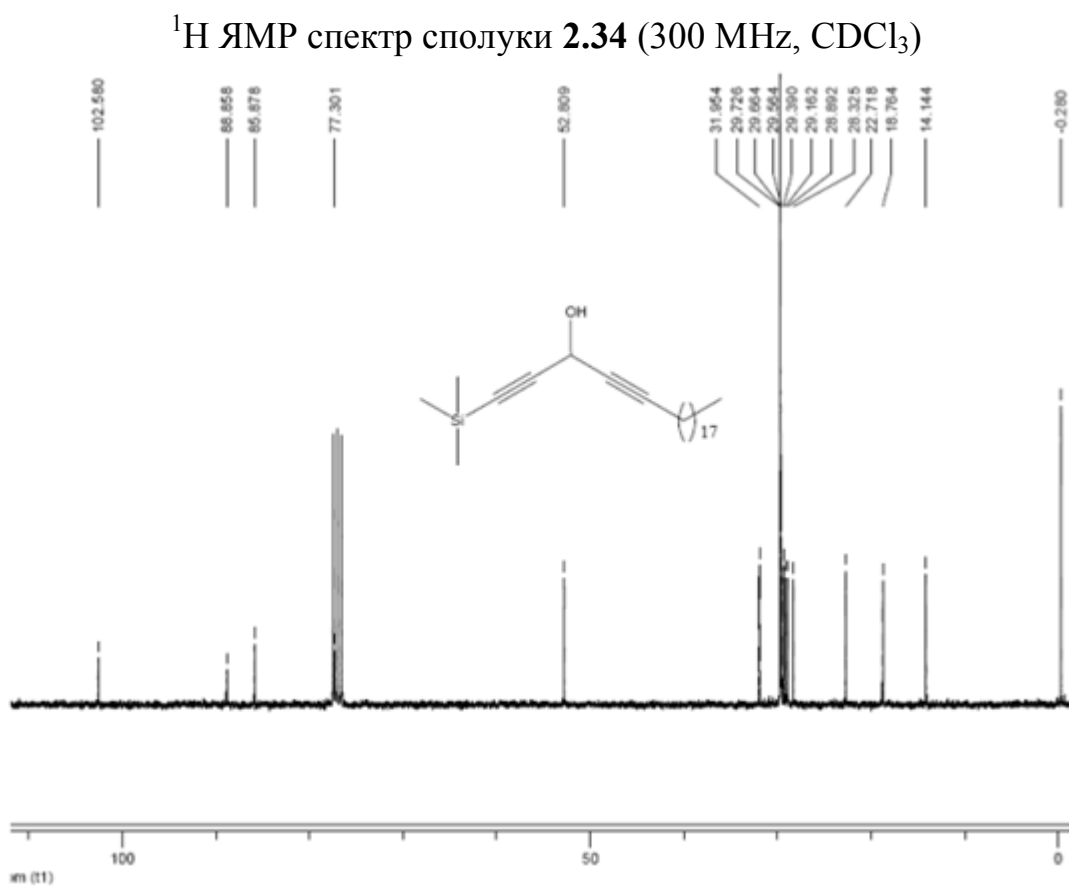
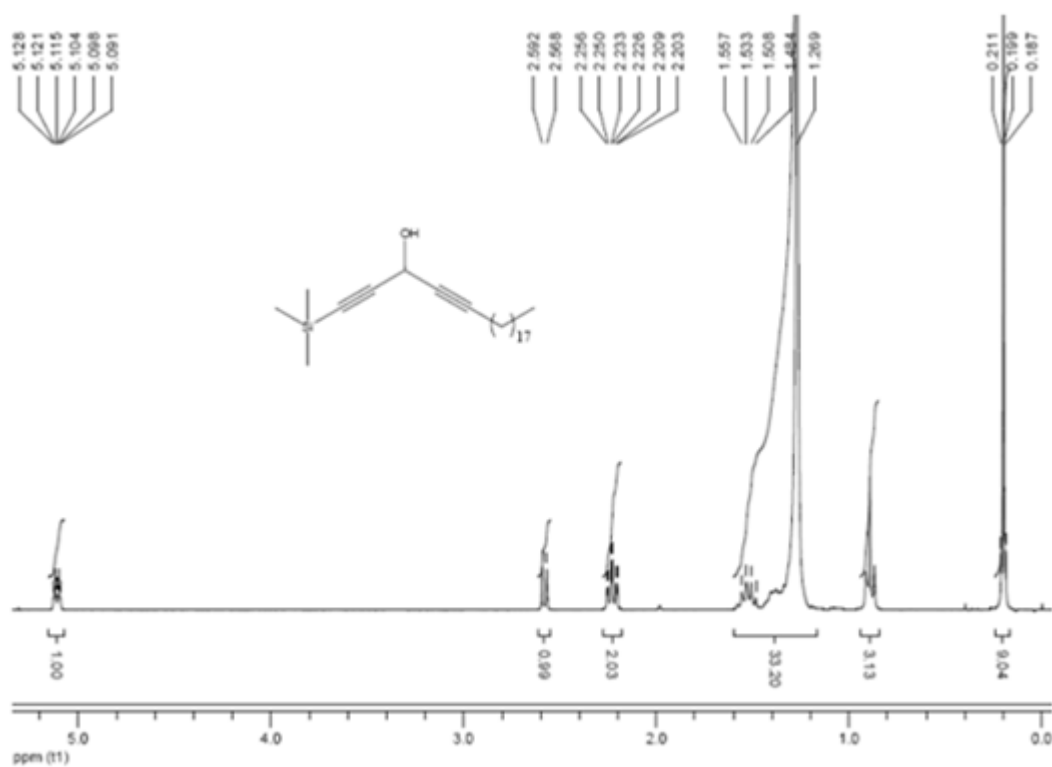
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.29** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.30** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



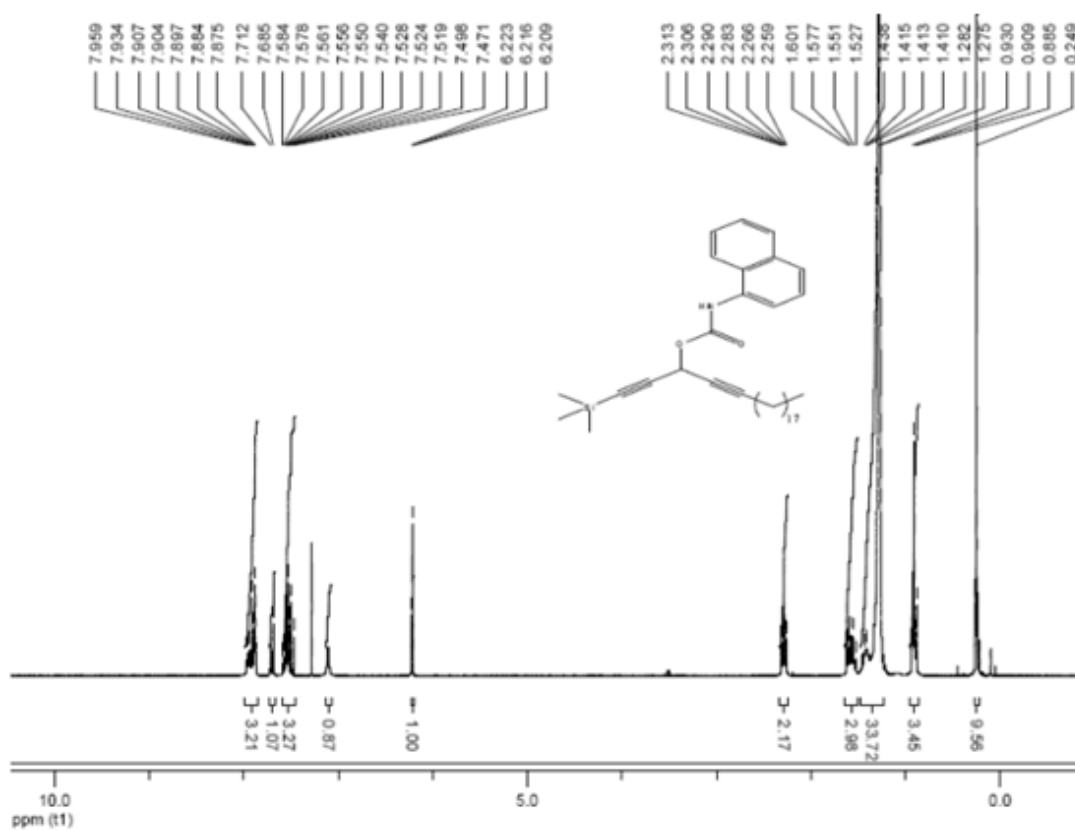




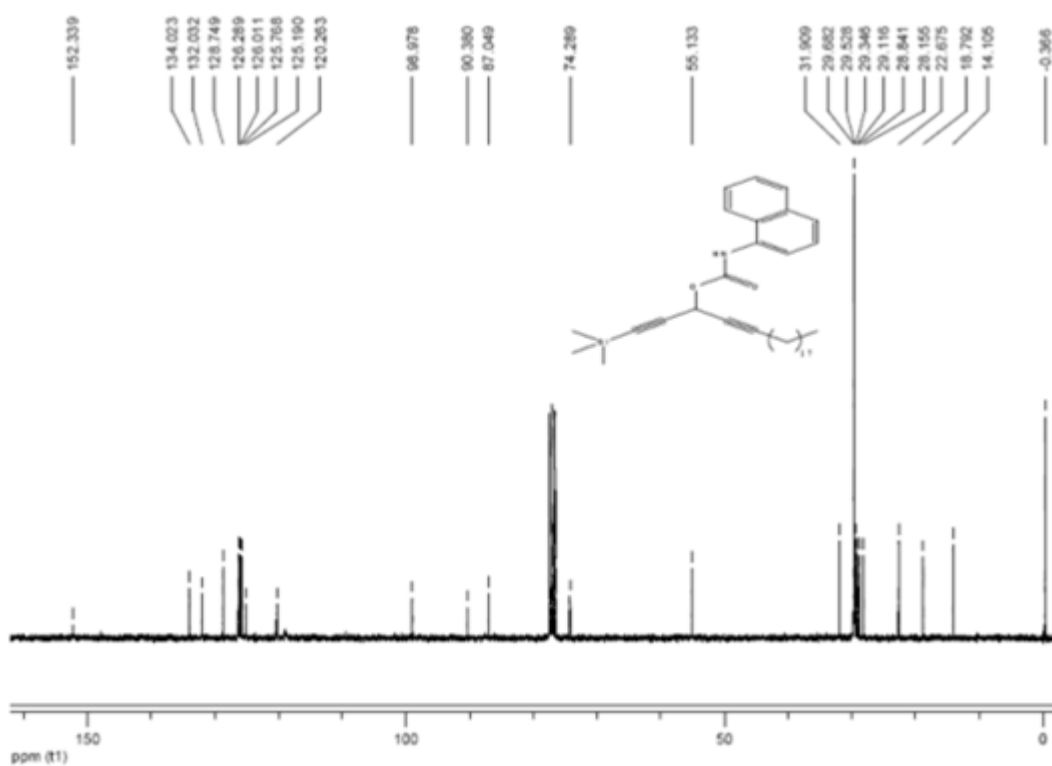
Chemical structure of compound 10 is shown above the spectrum. The structure is a triisopropylsilyl ether of a naphthalene-1-carboxylic acid derivative, with a propargyl group attached to the ether oxygen.

13C NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) of compound 10. The x-axis is labeled "ppm (T1)" and ranges from 150 to 10. The spectrum shows peaks at the following chemical shifts (ppm): 152.412, 134.063, 132.069, 128.804, 126.347, 126.075, 125.827, 125.251, 120.342, 99.057, 90.442, 87.109, 74.366, 55.196, 31.912, 29.528, 29.325, 29.163, 28.886, 28.209, 22.703, 16.851, and 14.156.

 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.35** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

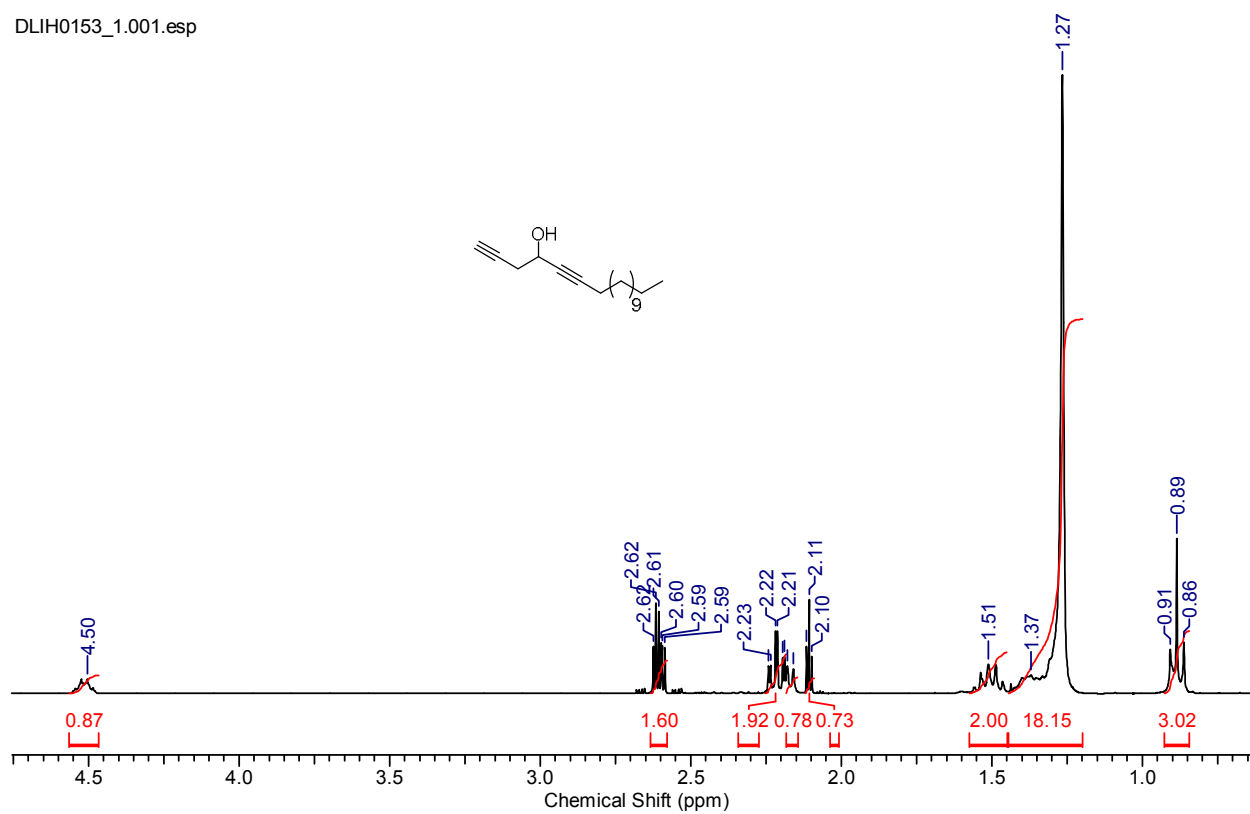


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.36** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

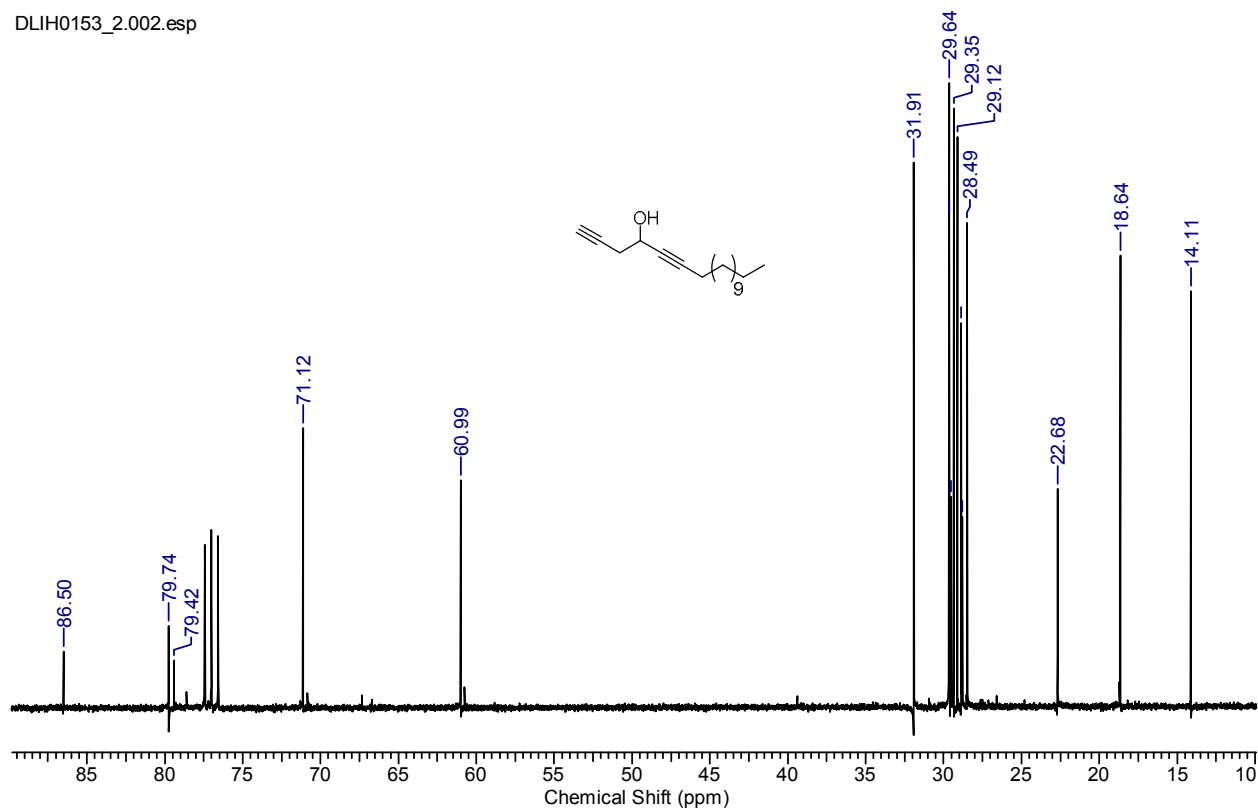


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.36** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

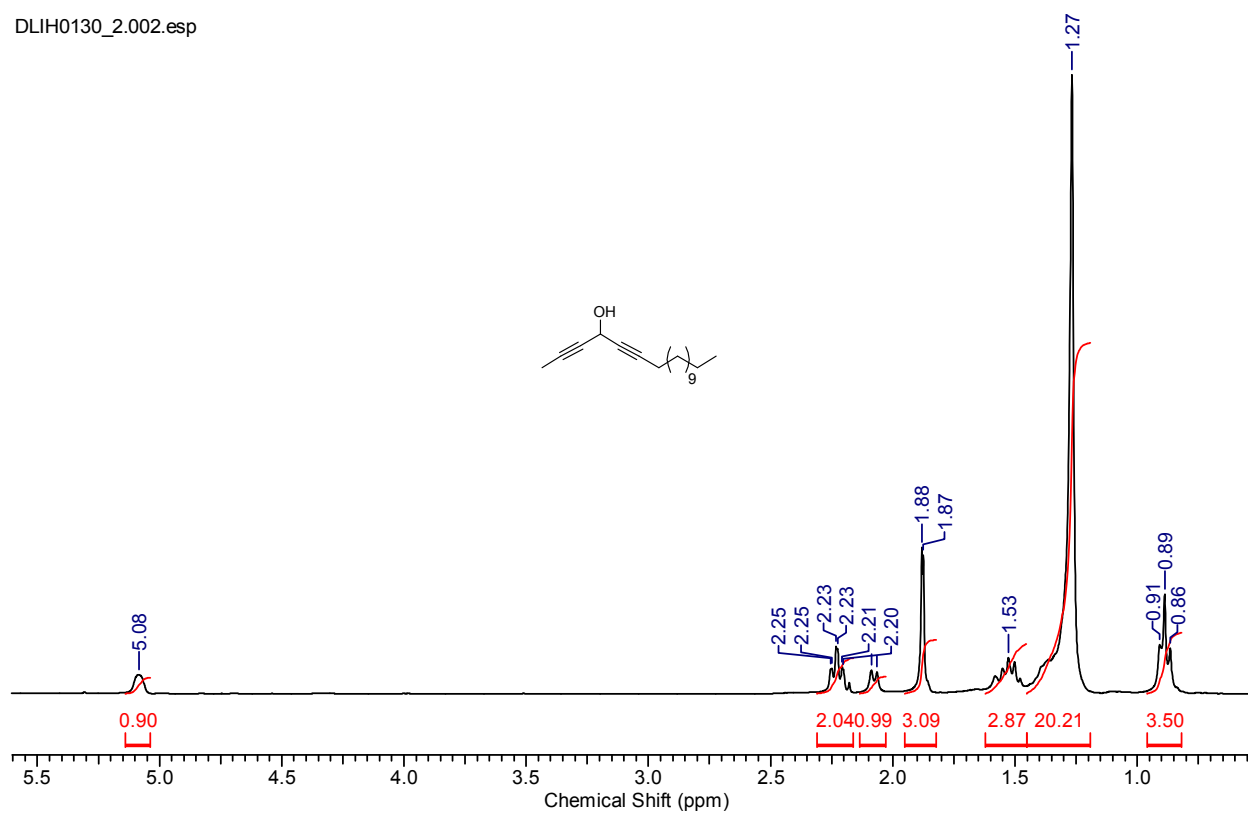
DLIH0153\_1.001.esp

 $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.37** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

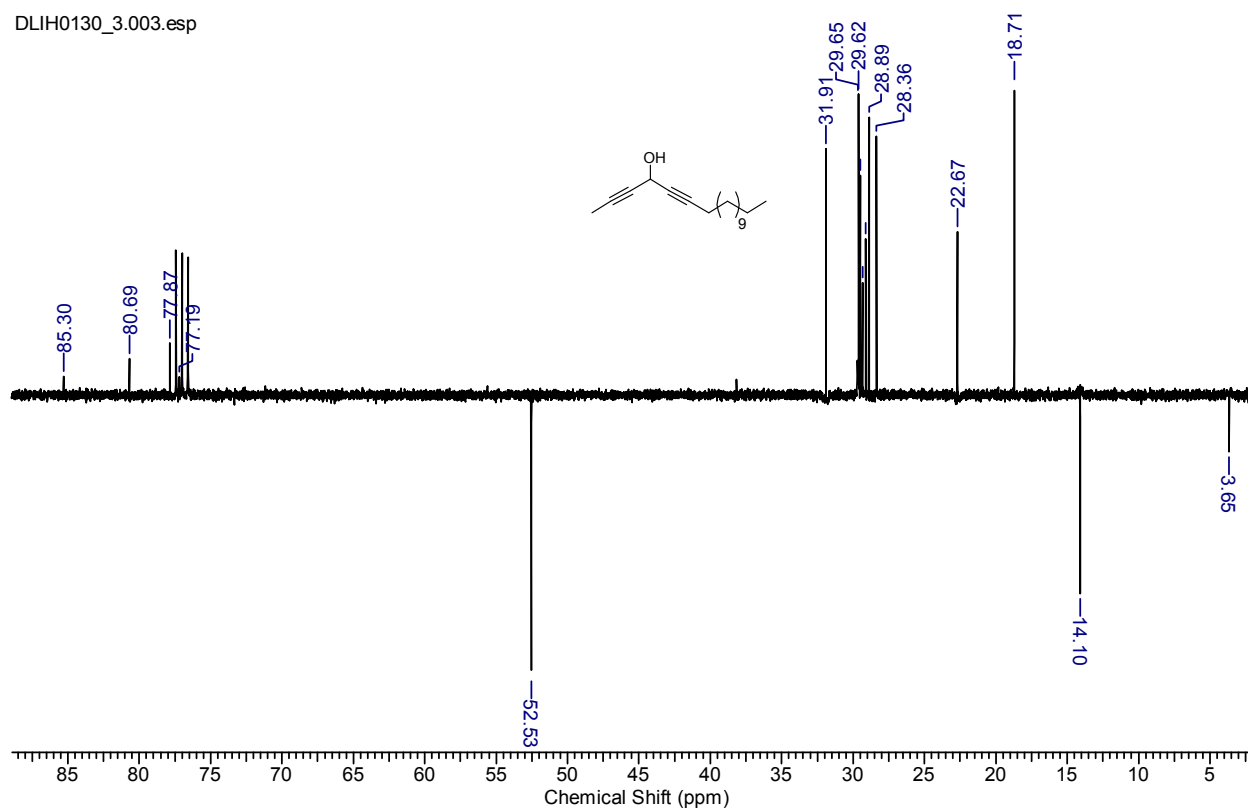
DLIH0153\_2.002.esp

 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.37** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

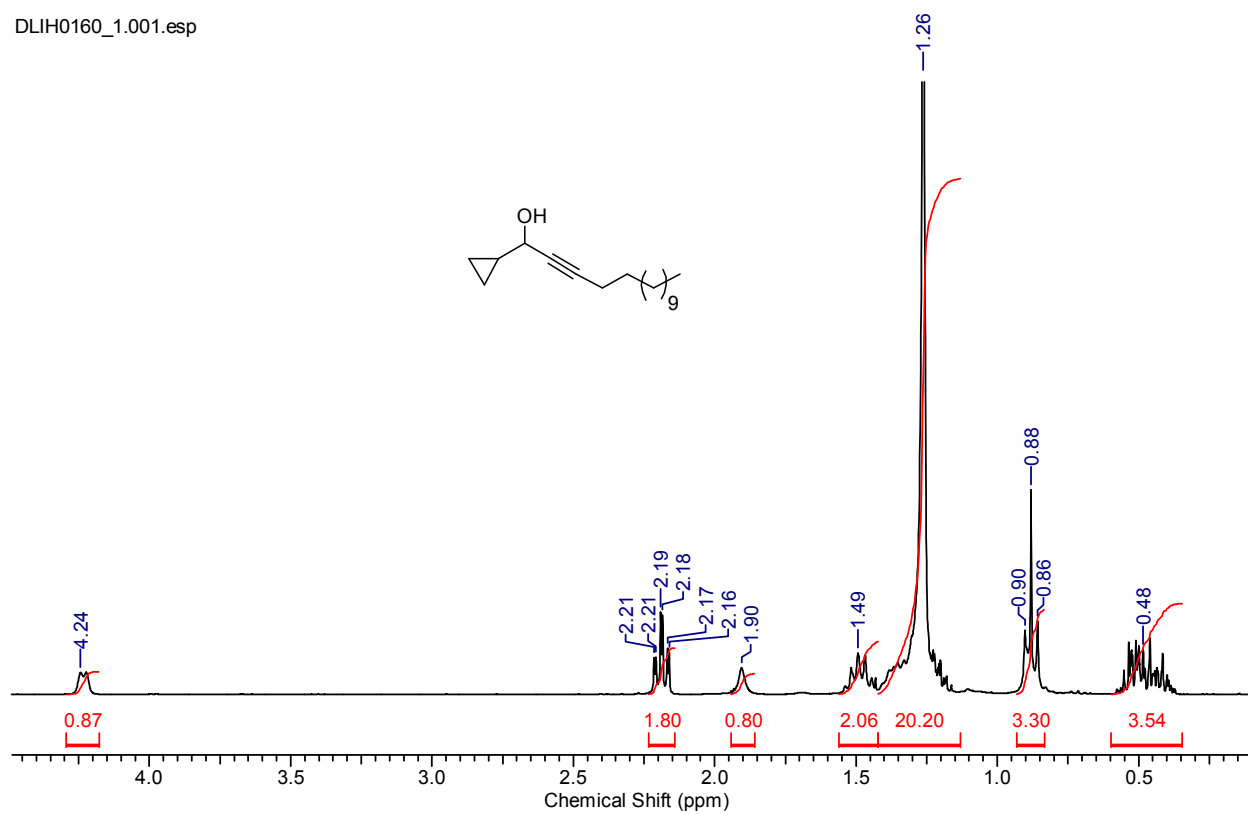
DLIH0130\_2.002.esp

<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.38** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

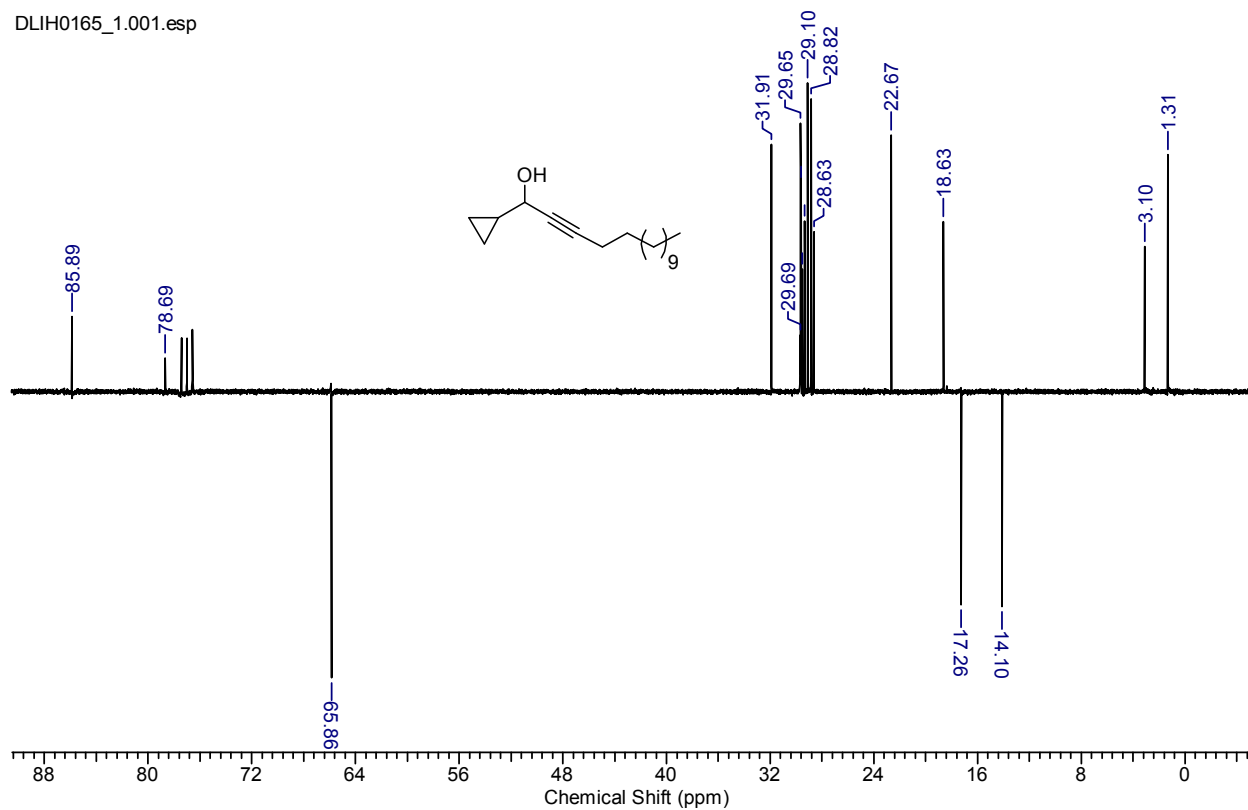
DLIH0130\_3.003.esp

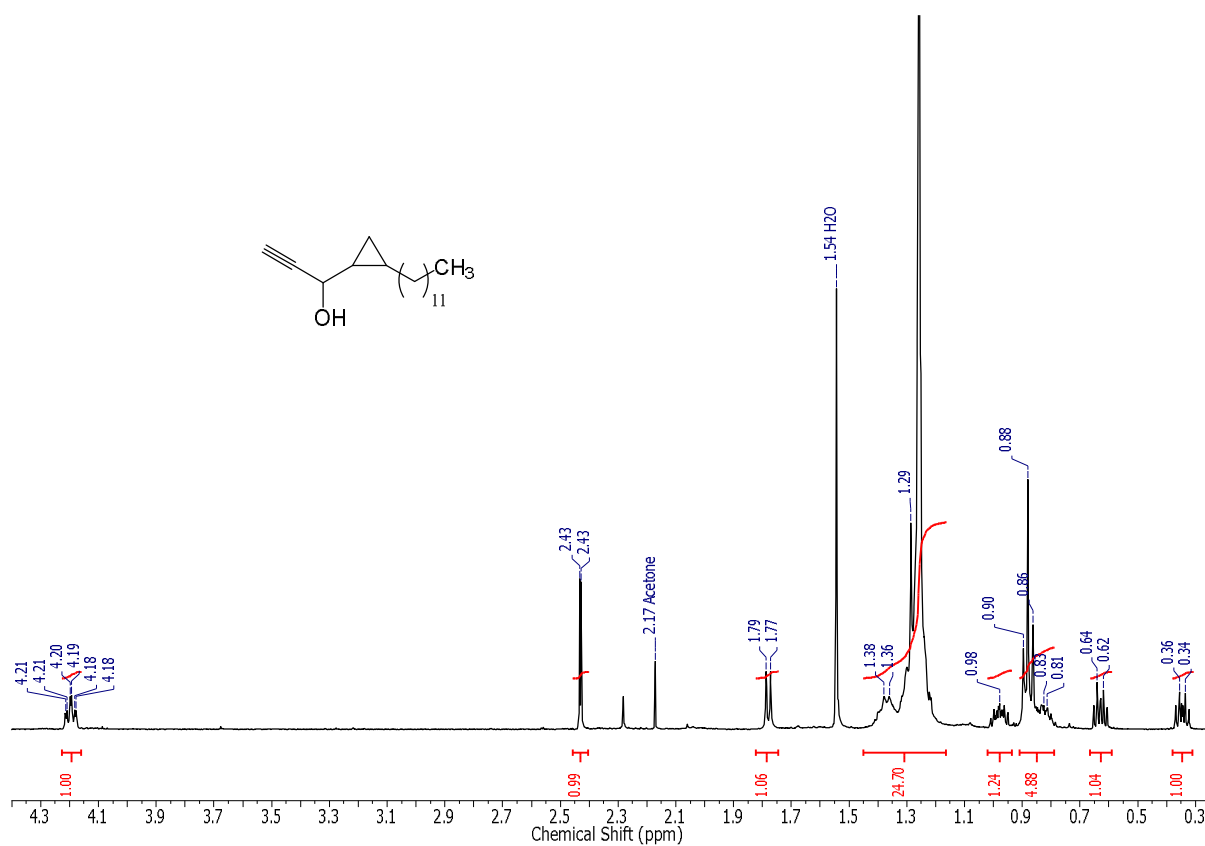
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.38** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

DLIH0160\_1.001.esp

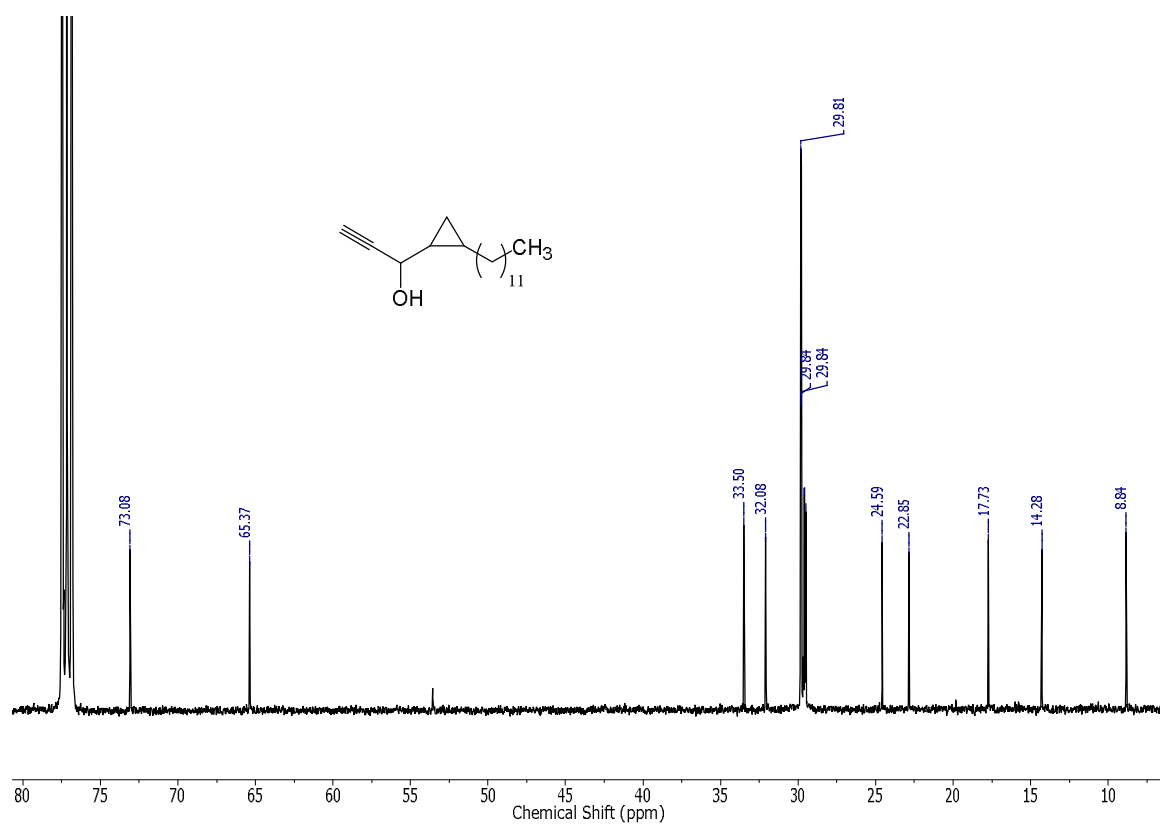
 $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.39** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

DLIH0165\_1.001.esp

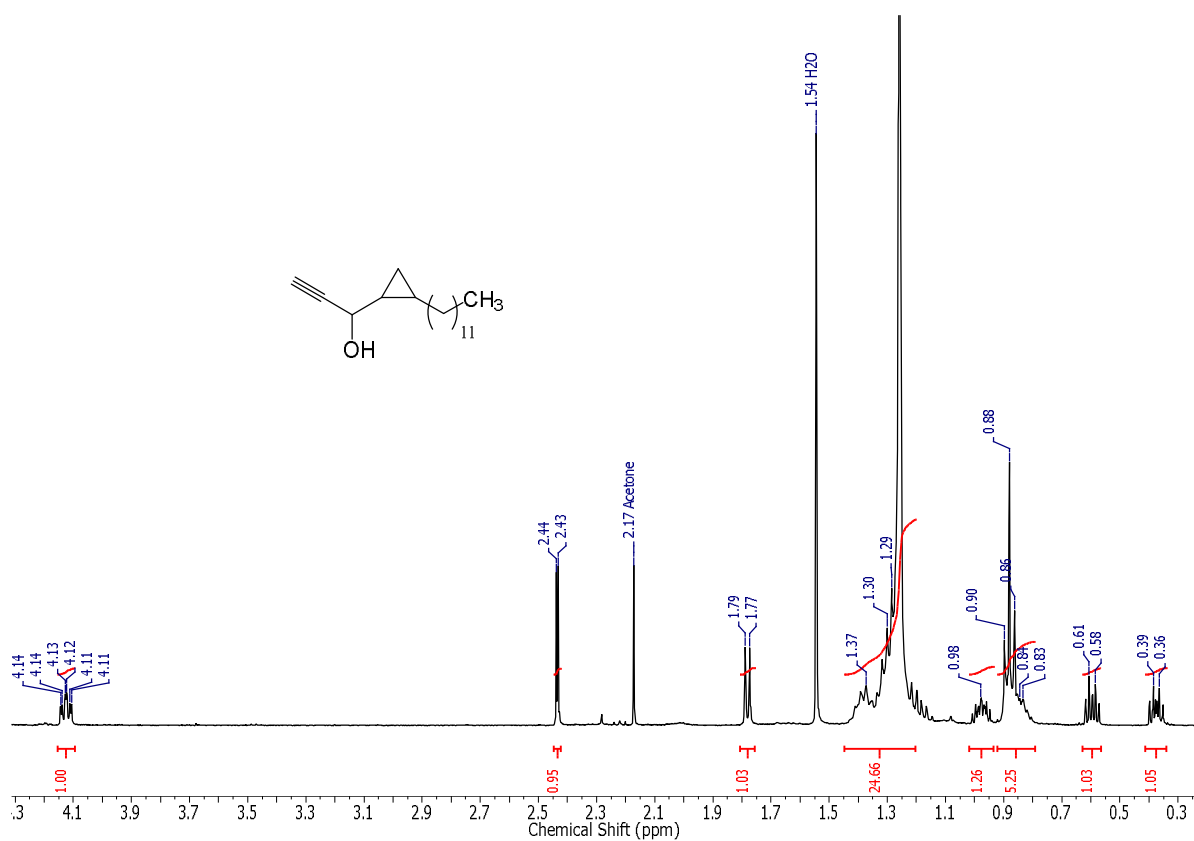
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.39** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



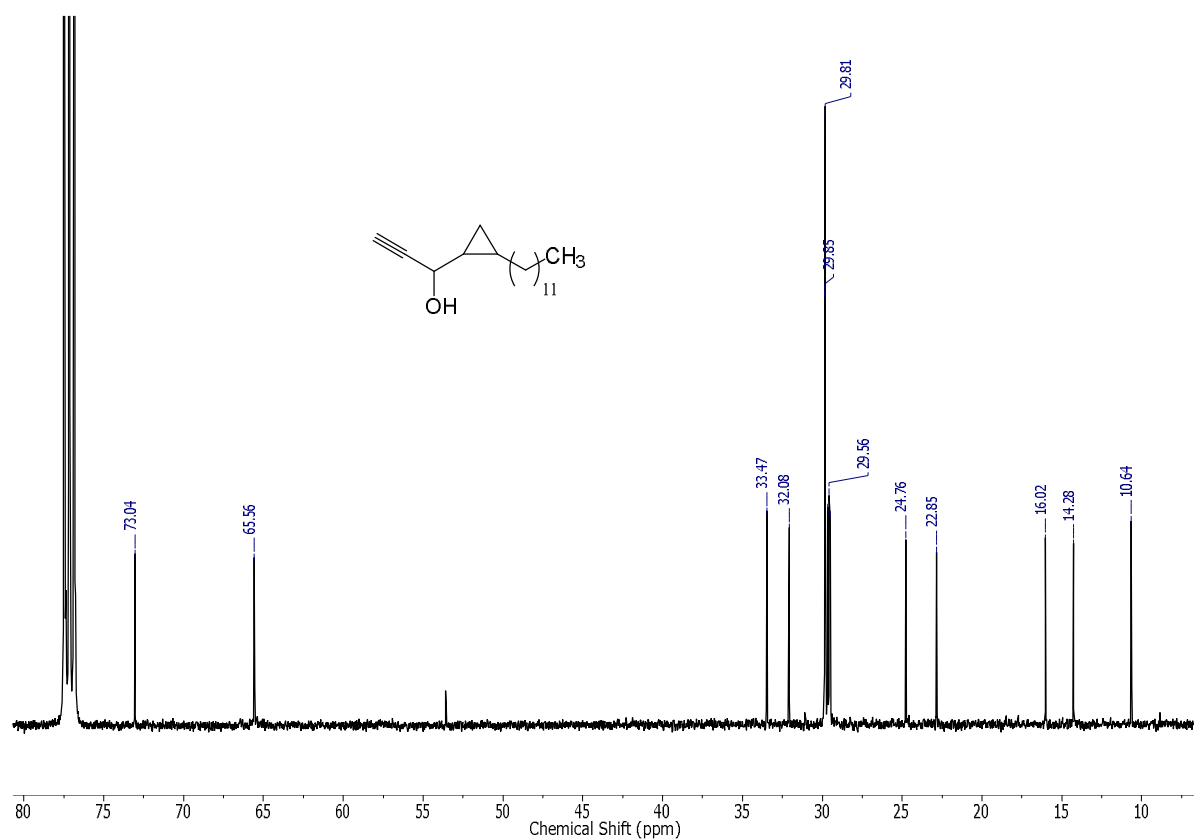
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.40** (перша пара діастереомерів) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.40** (перша пара діастереомерів) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

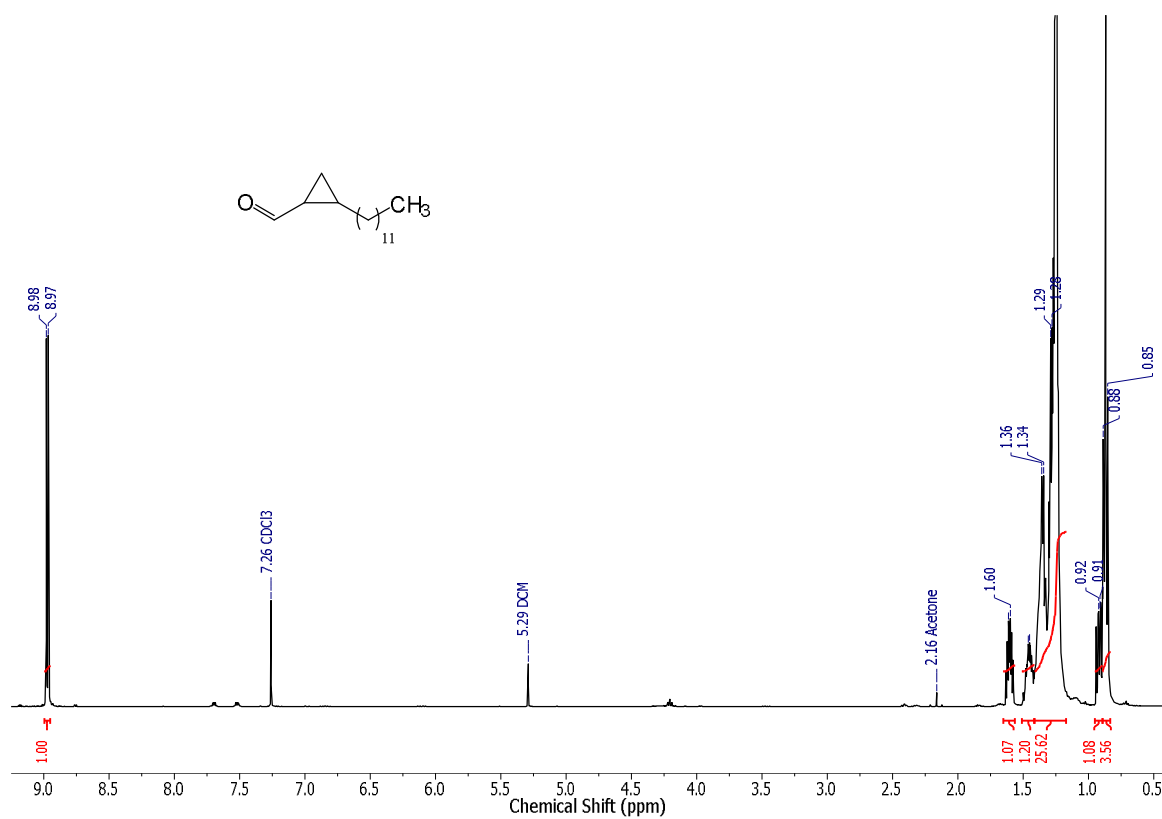


$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.40** (друга пара діастереомерів) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

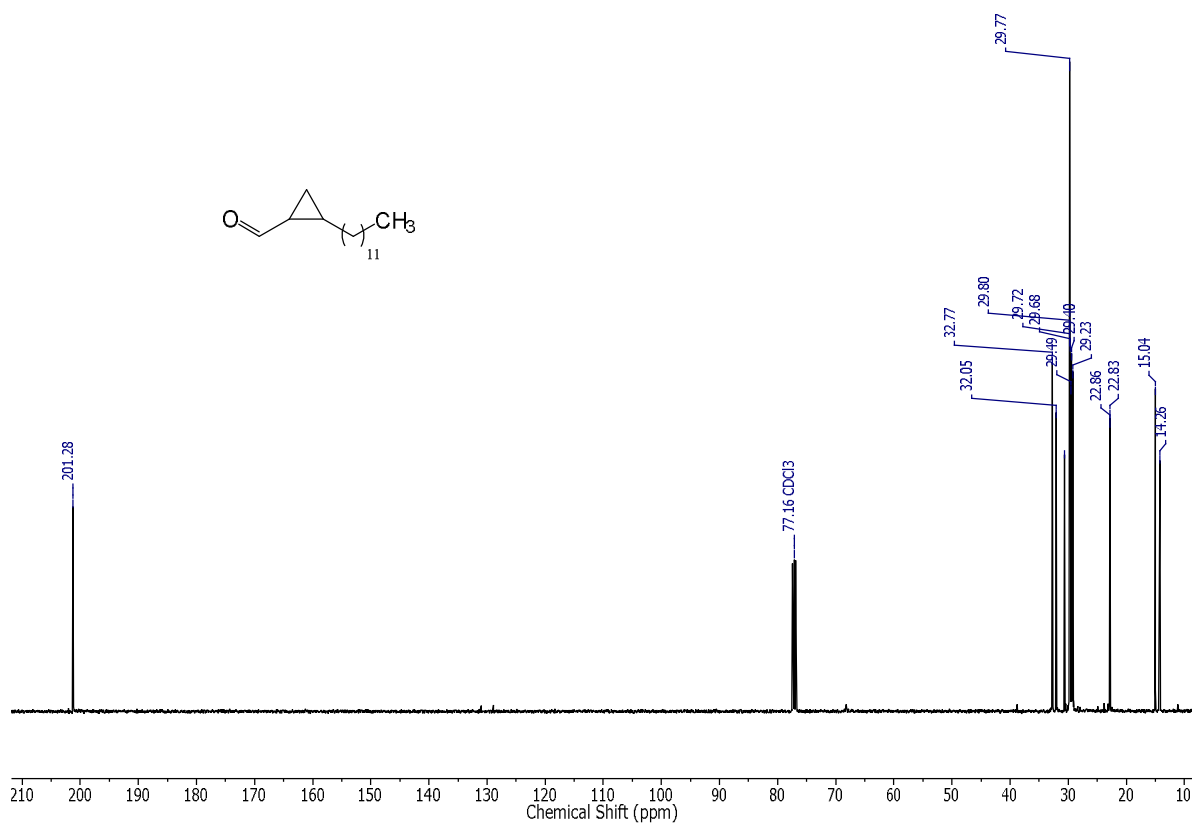


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.40** (друга пара діастереомерів) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

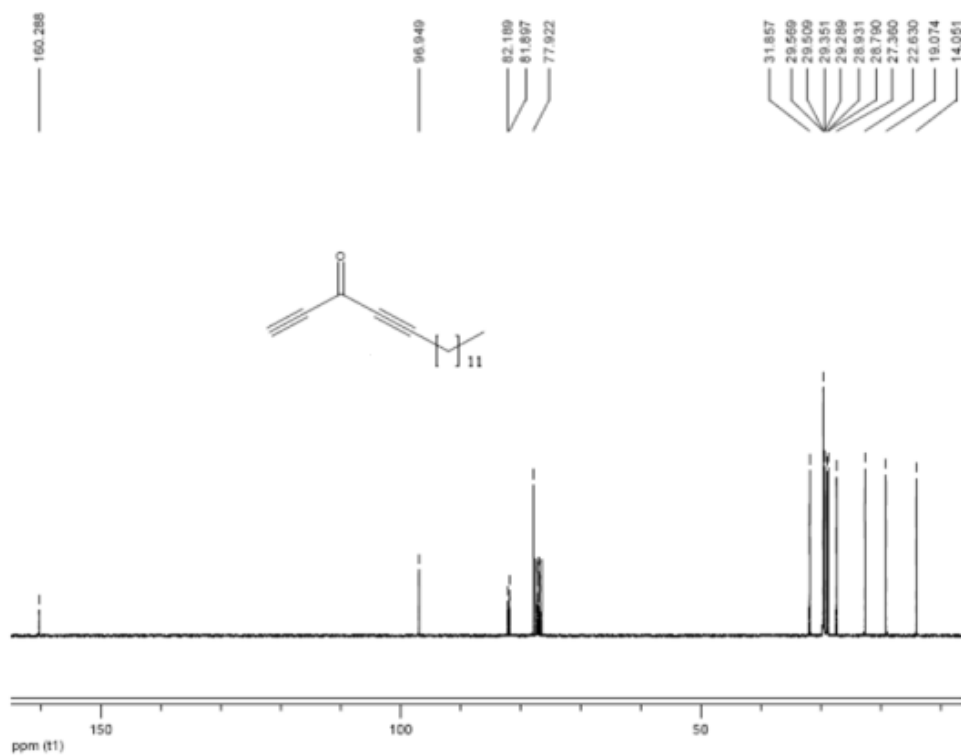
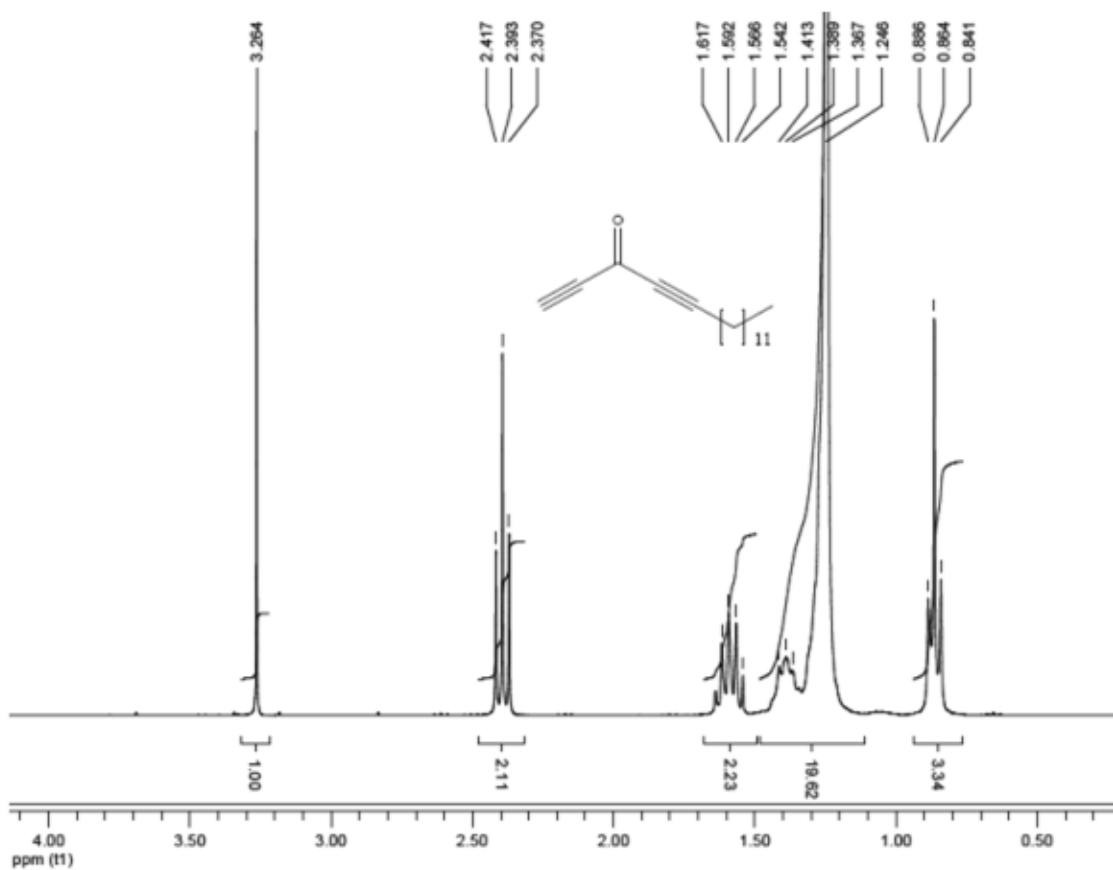


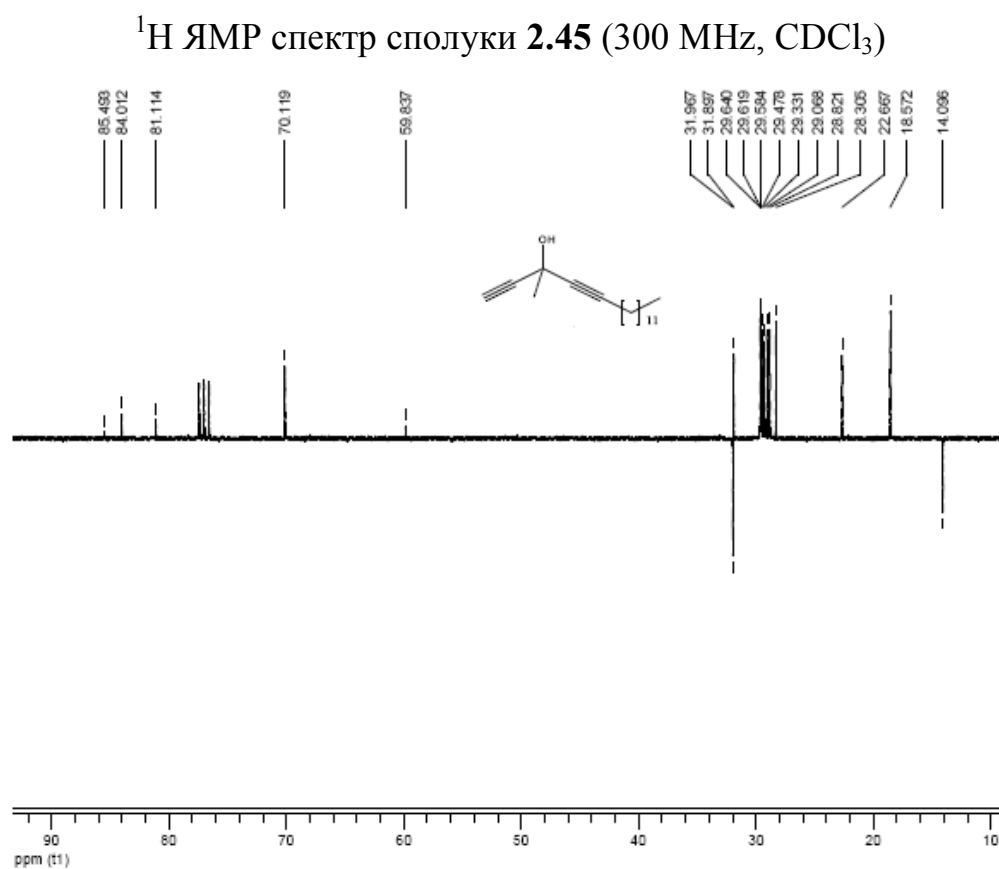
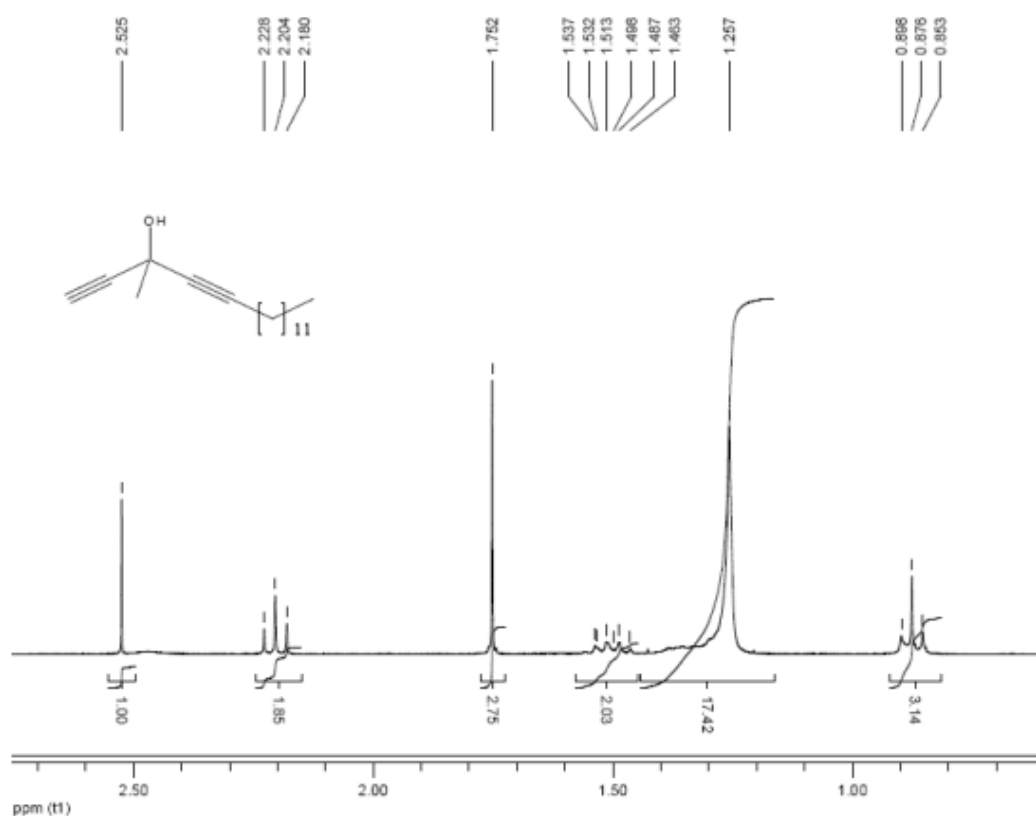


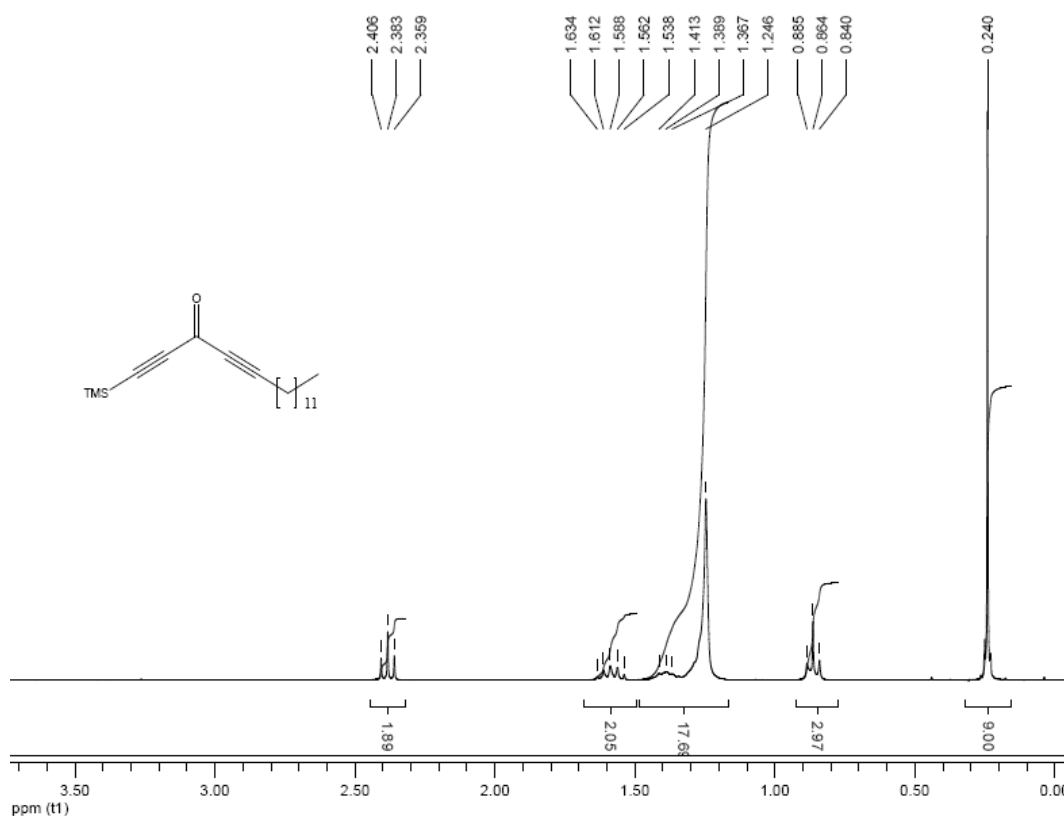
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.43** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



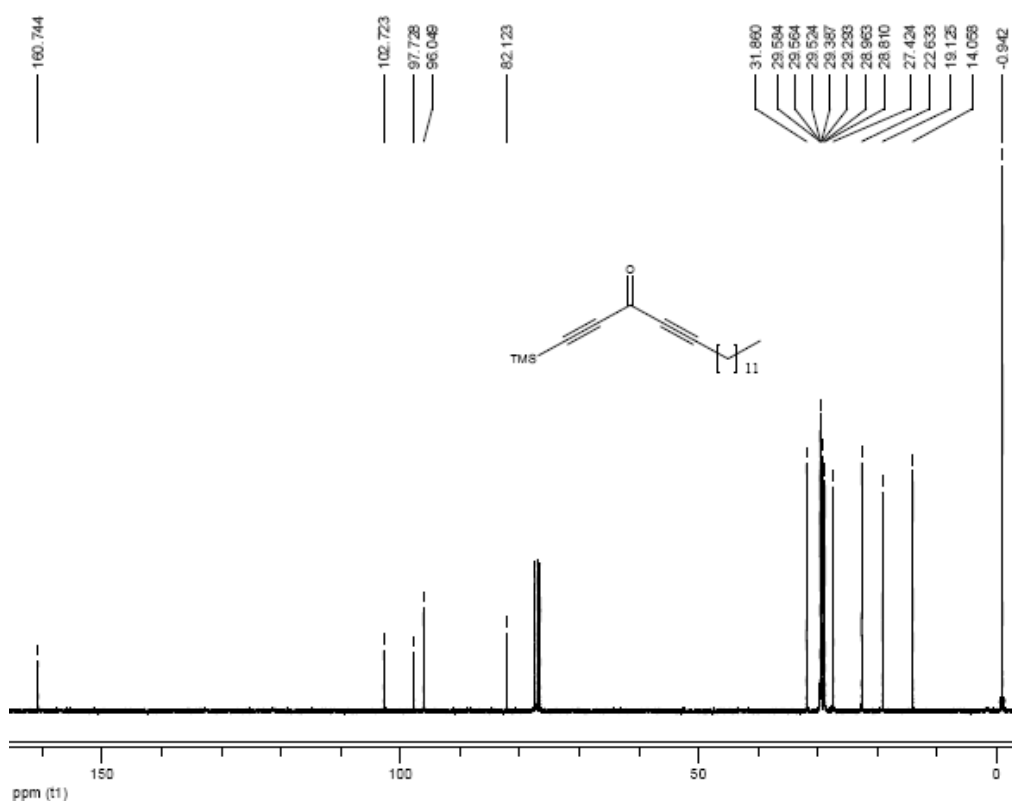
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **2.43** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



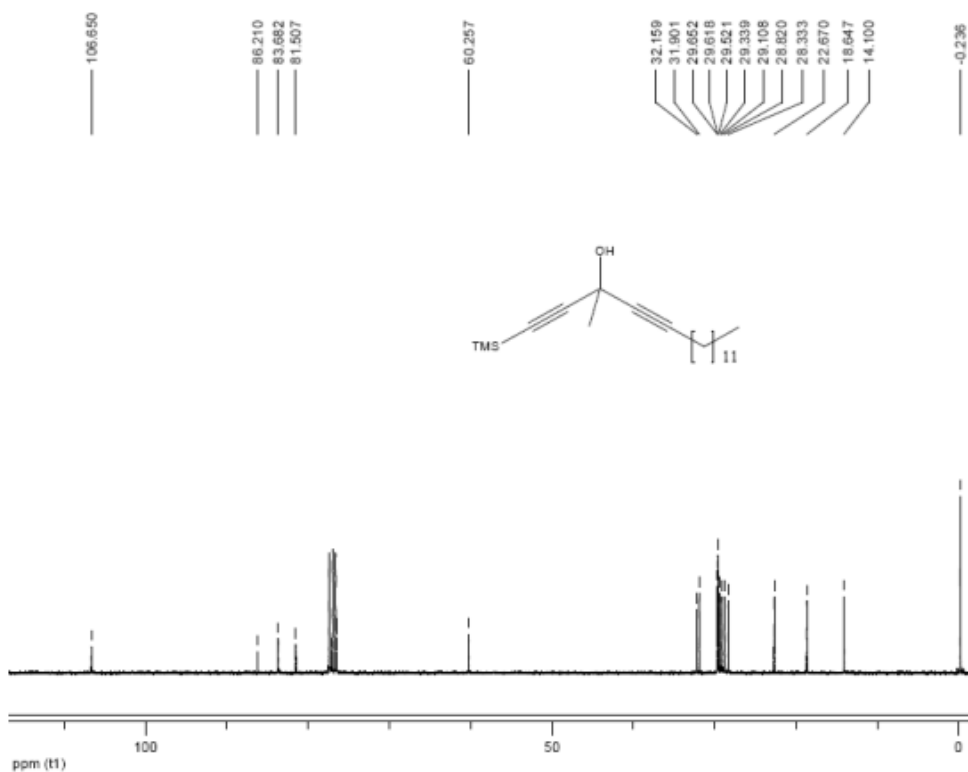
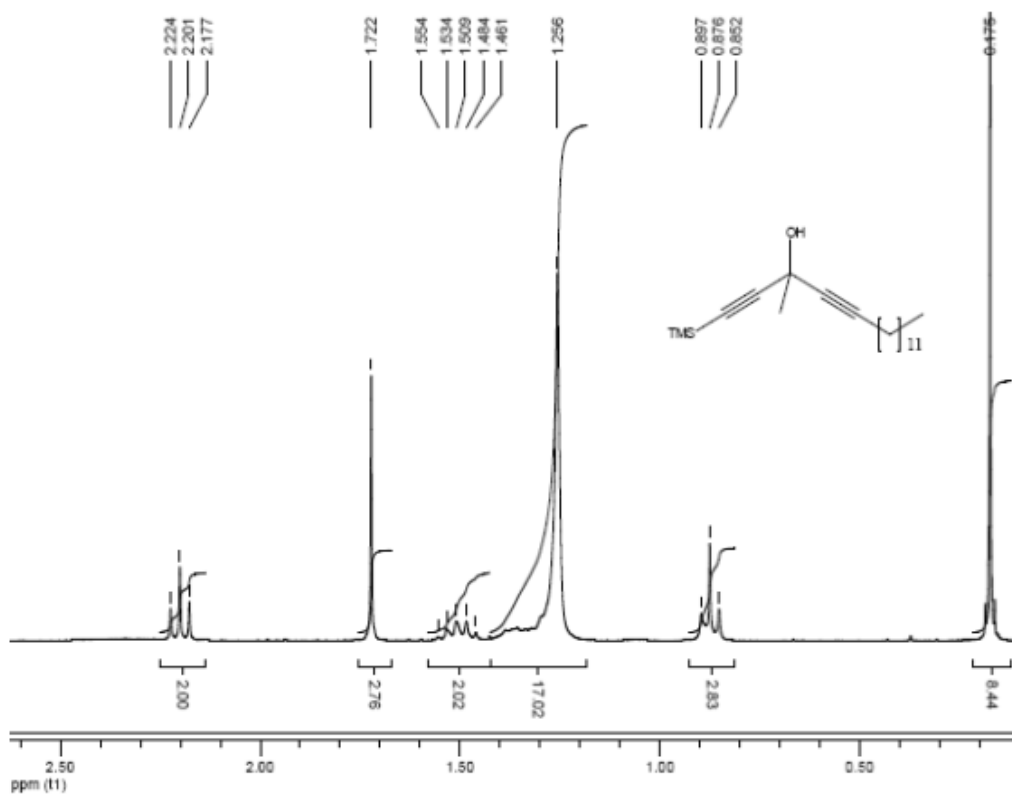


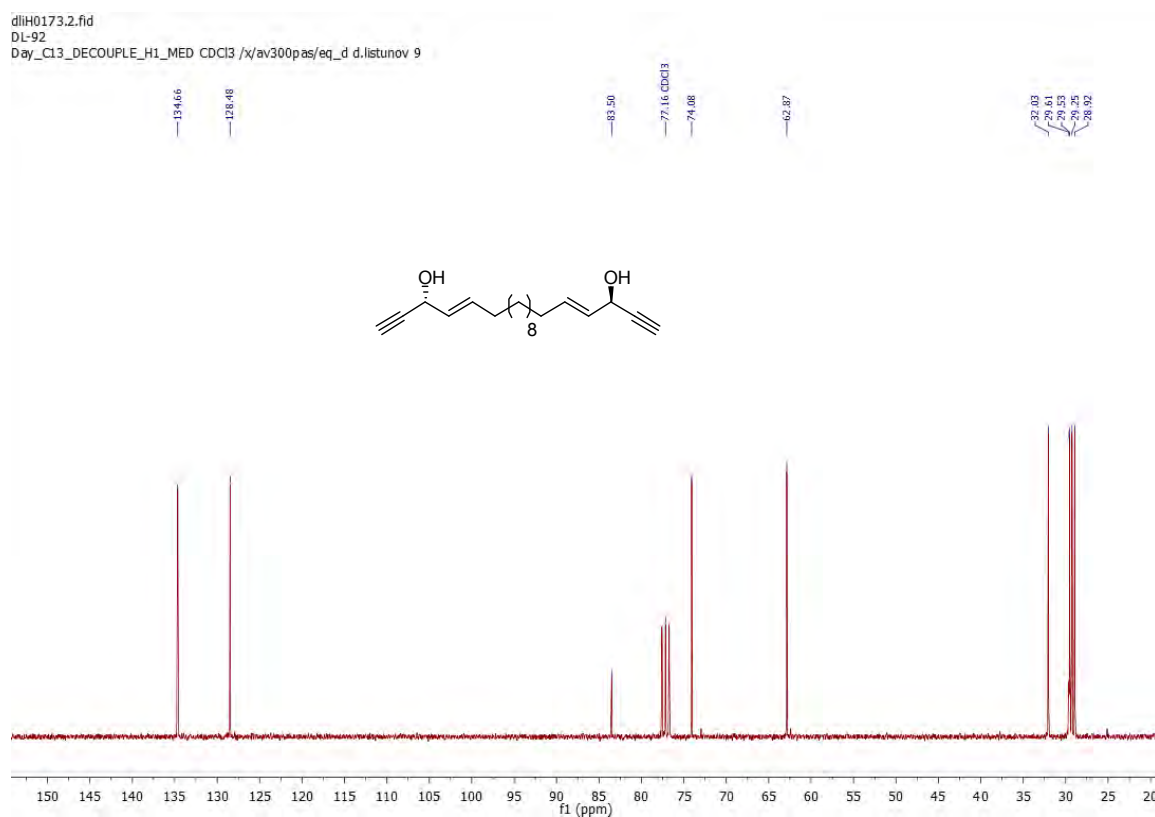
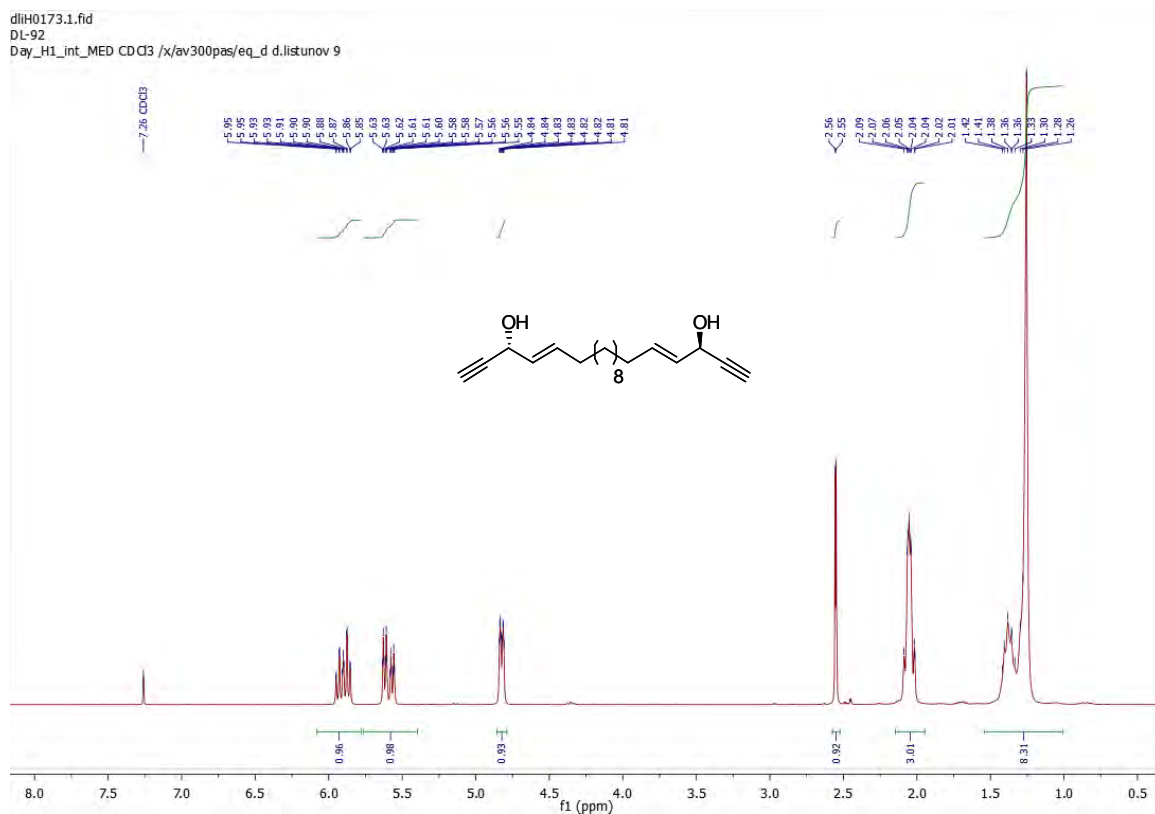


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **2.46** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

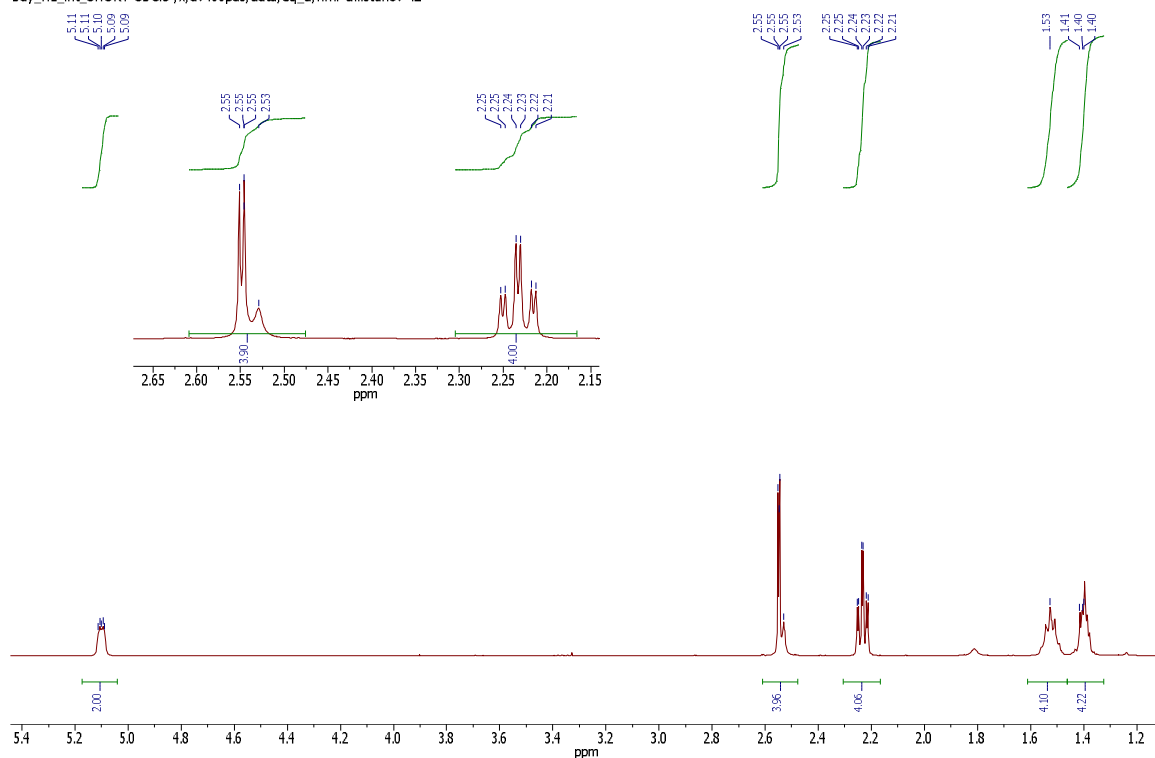


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **2.46** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



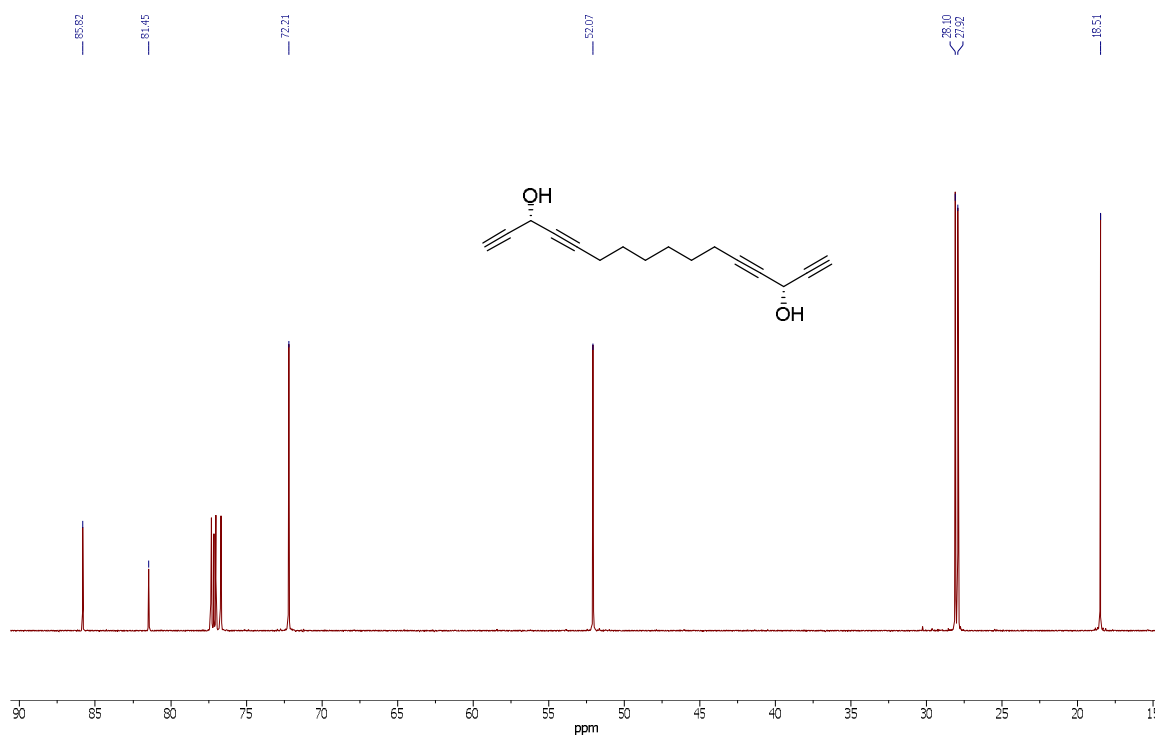


dlKGU184.1.td  
DL C6 by deprotection  
Day\_H1\_int\_SHORT CDCl3 /x/av400pas/data/eq\_d/nmr d.listunov 42



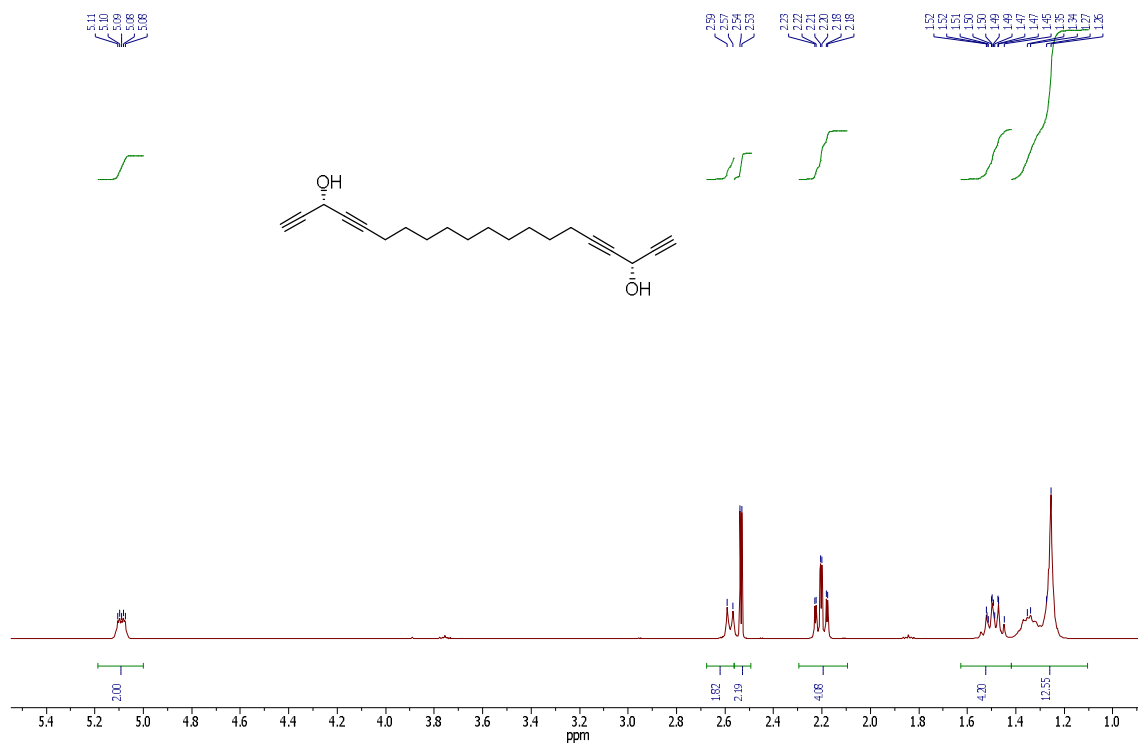
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки (S,S)-3.2a (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

dlKGU184.2.td  
DL C6 by deprotection  
Night\_C13\_DECOUPLE\_H1\_LONG CDCl3 /x/av400pas/data/eq\_d/nmr d.listunov 42

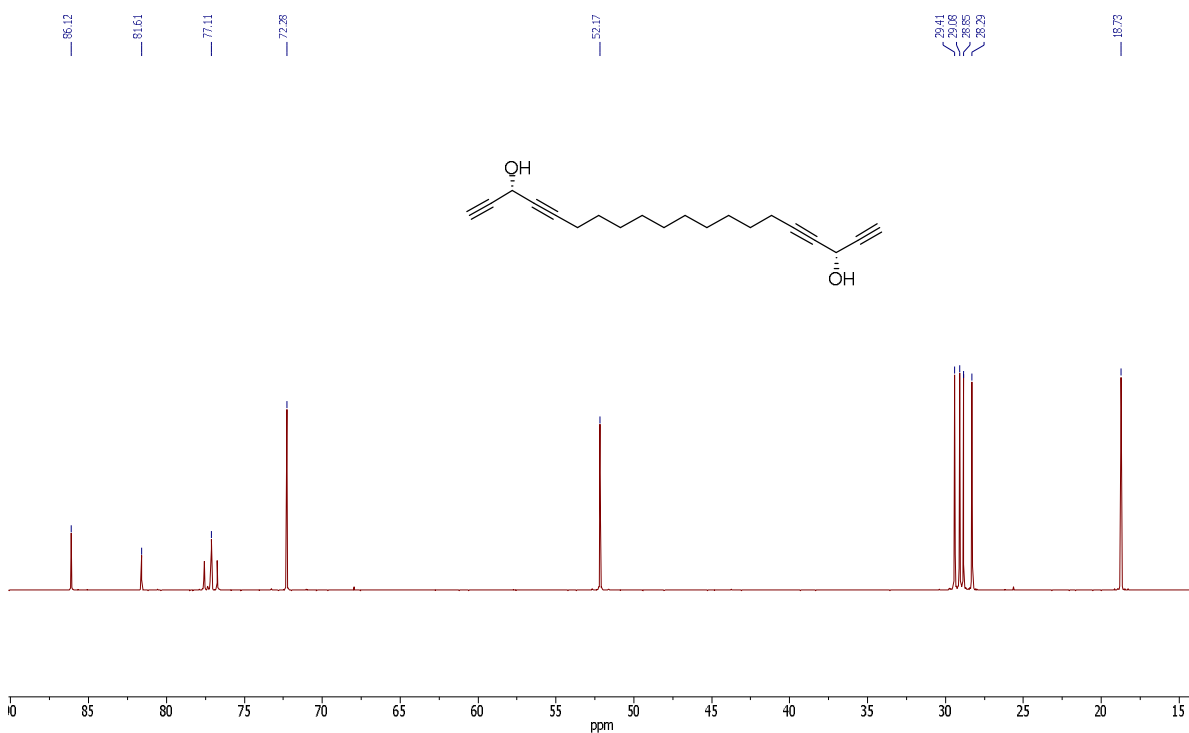


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки (S,S)-3.2a (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

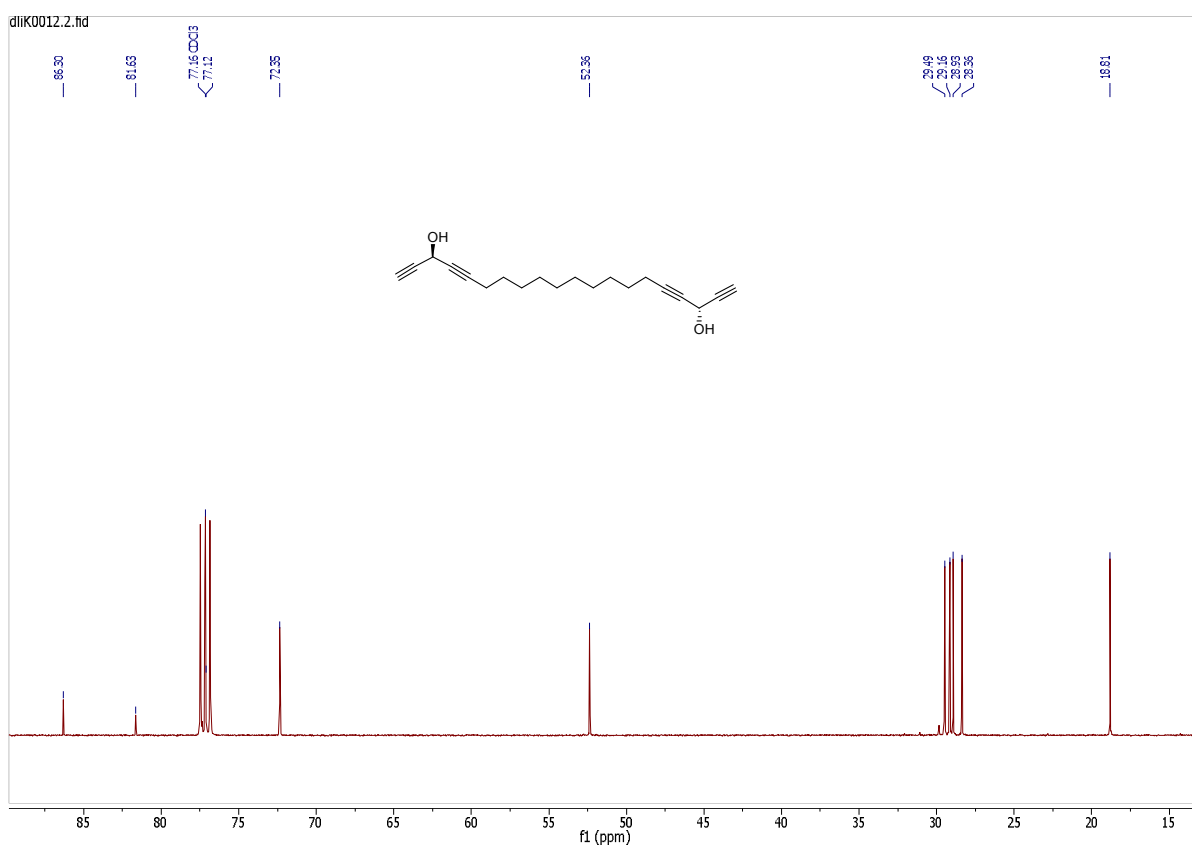
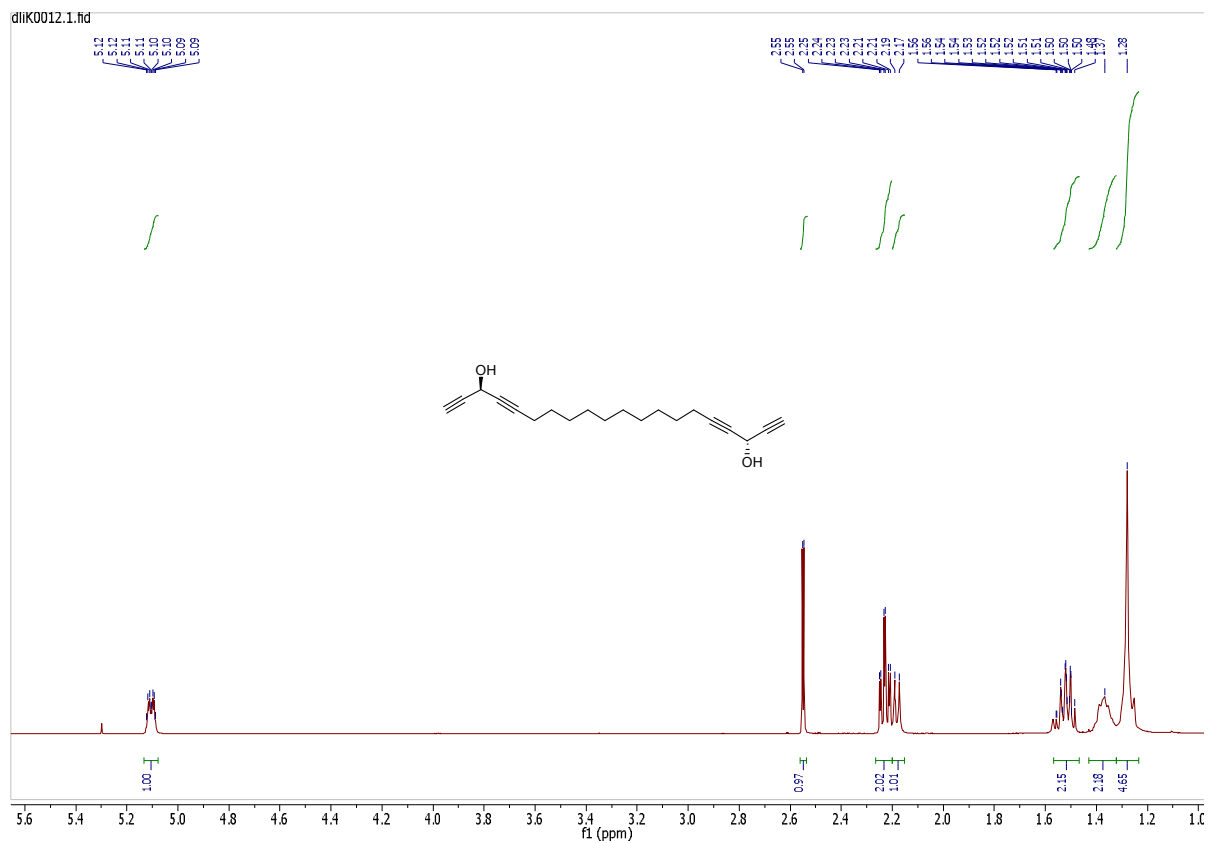
dlitH0111.1.fid  
DL 104  
Night\_H1\_int\_LONG CDCl<sub>3</sub> /x/av300pas/eq\_d d.listunov 10



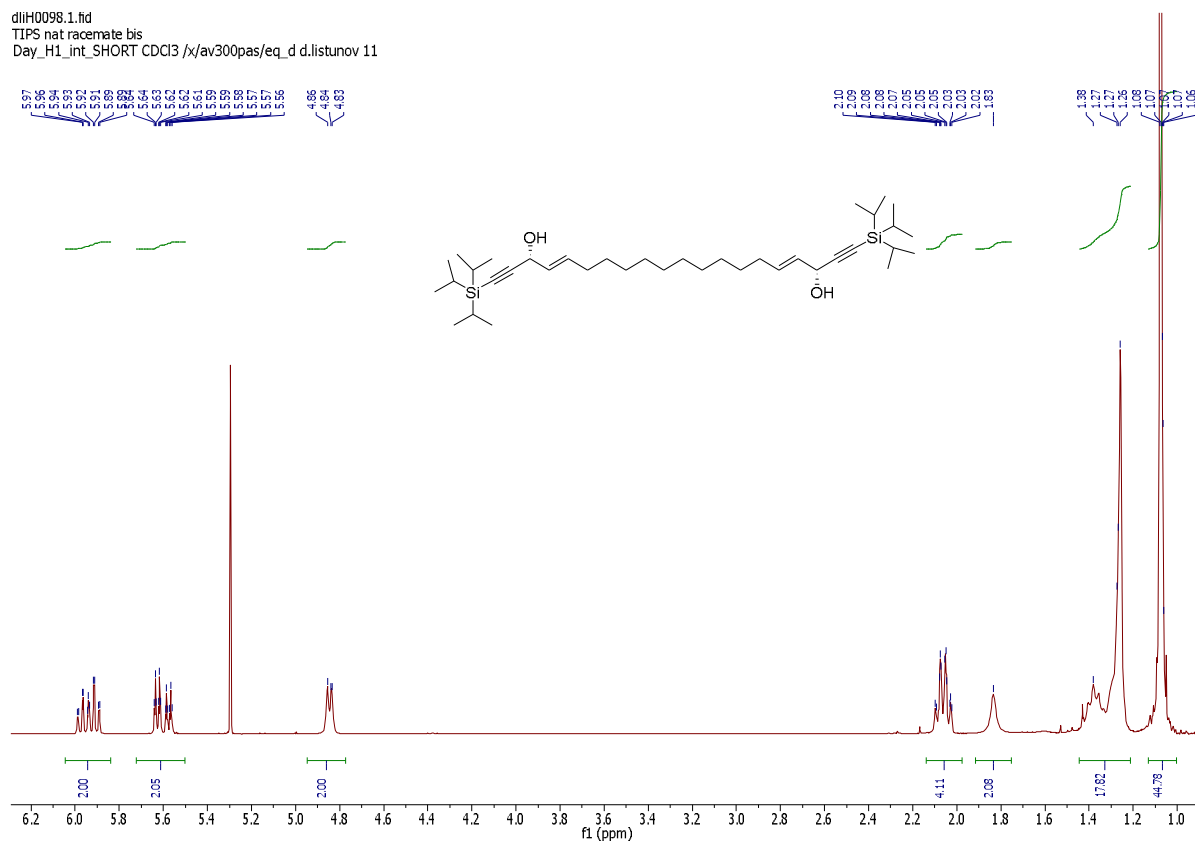
dlitH0111.2.fid  
DL 104  
Night\_C13\_DECOUPLE\_H1\_LONG CDCl<sub>3</sub> /x/av300pas/eq\_d d.listunov 10





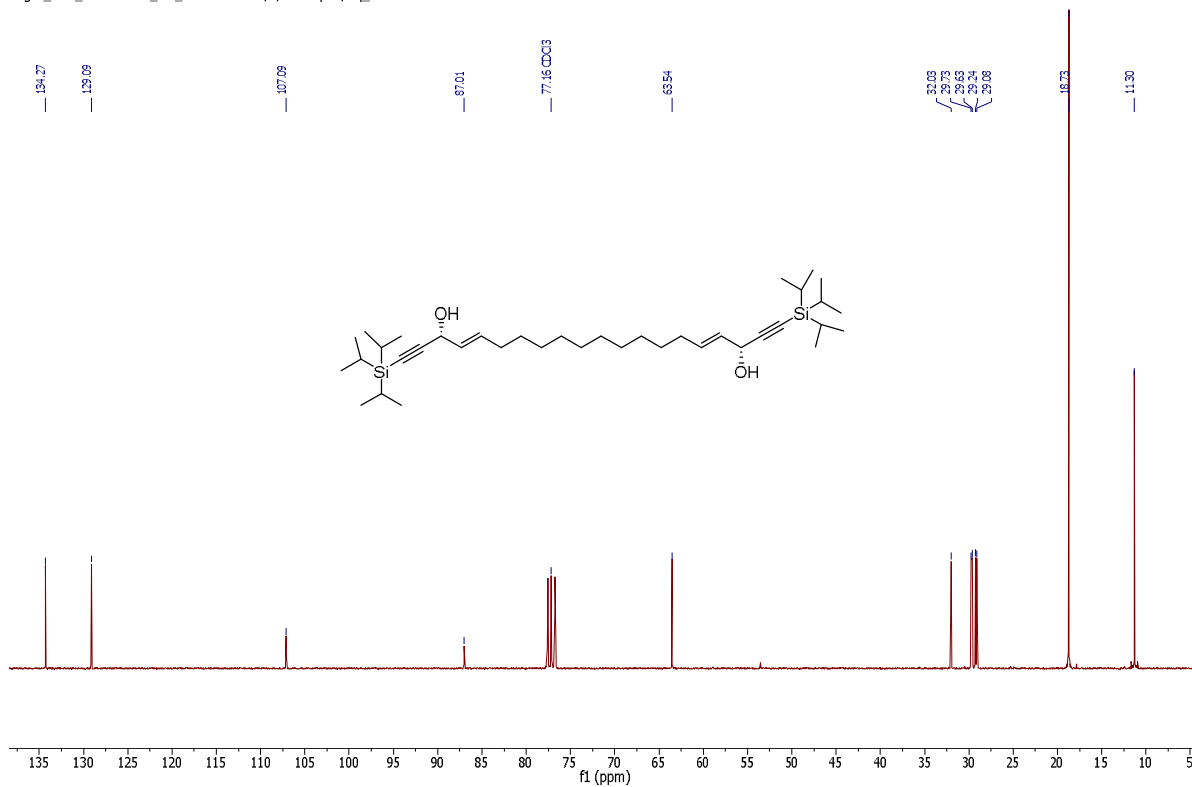


dliH0098.1.tid  
TIPS nat racemate bis  
Day\_H1\_int\_SHORT CDCl3 /x/av300pas/eq\_d d.listunov 11



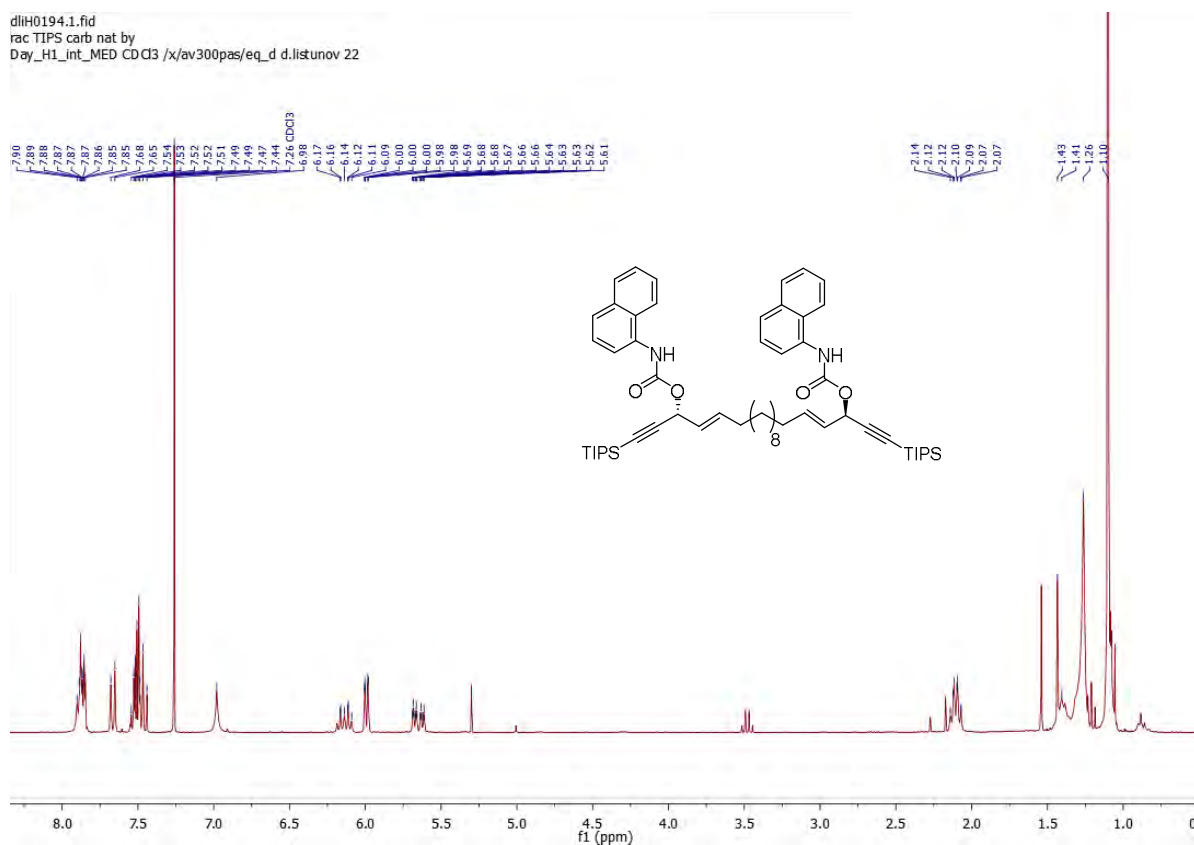
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки (*R,R*)-3.7 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

dliH0098.2.tid  
TIPS nat racemate bis  
Night\_C13\_DECOUPLE\_H1\_LONG CDCl3 /x/av300pas/eq\_d d.listunov 11



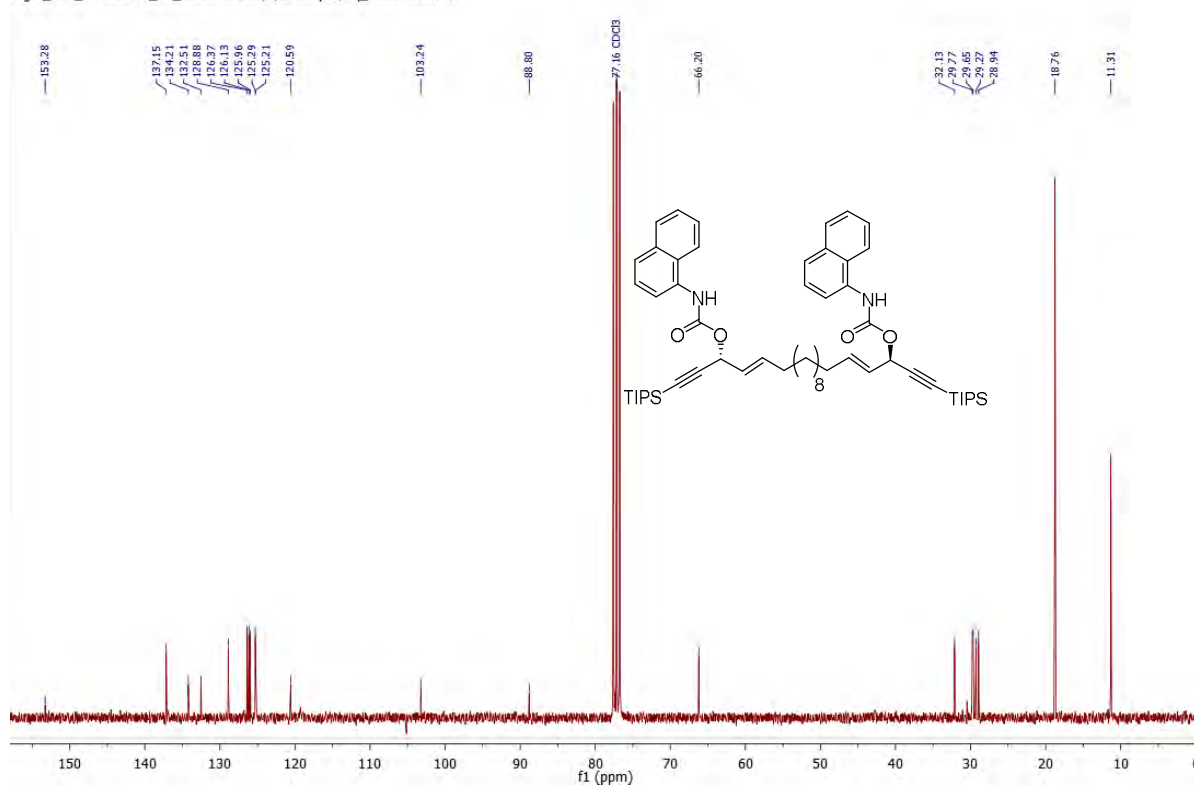
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки (*R,R*)-3.7 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

dliH0194.1.fid  
rac TIPS carb nat by  
Day\_H1\_int\_MED CDCl<sub>3</sub> /x/av300pas/eq\_d d.listunov 22

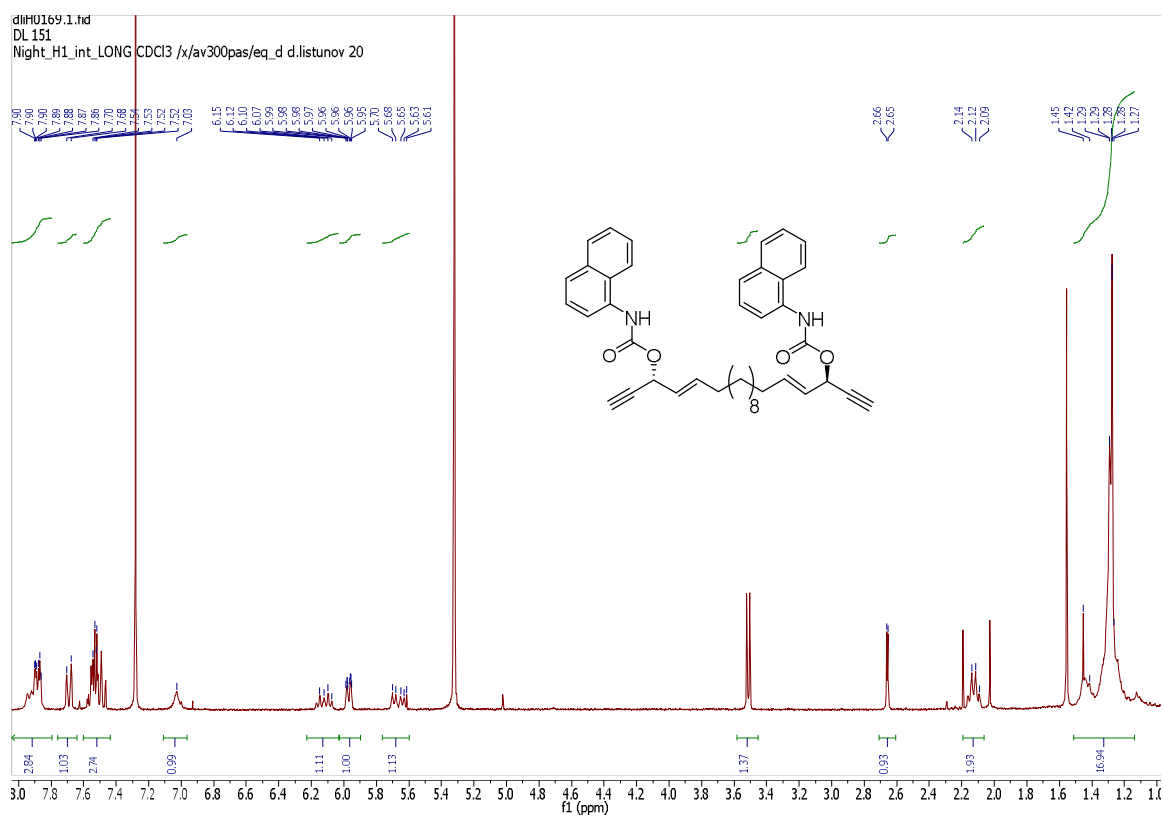


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **(R,R)-3.8** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

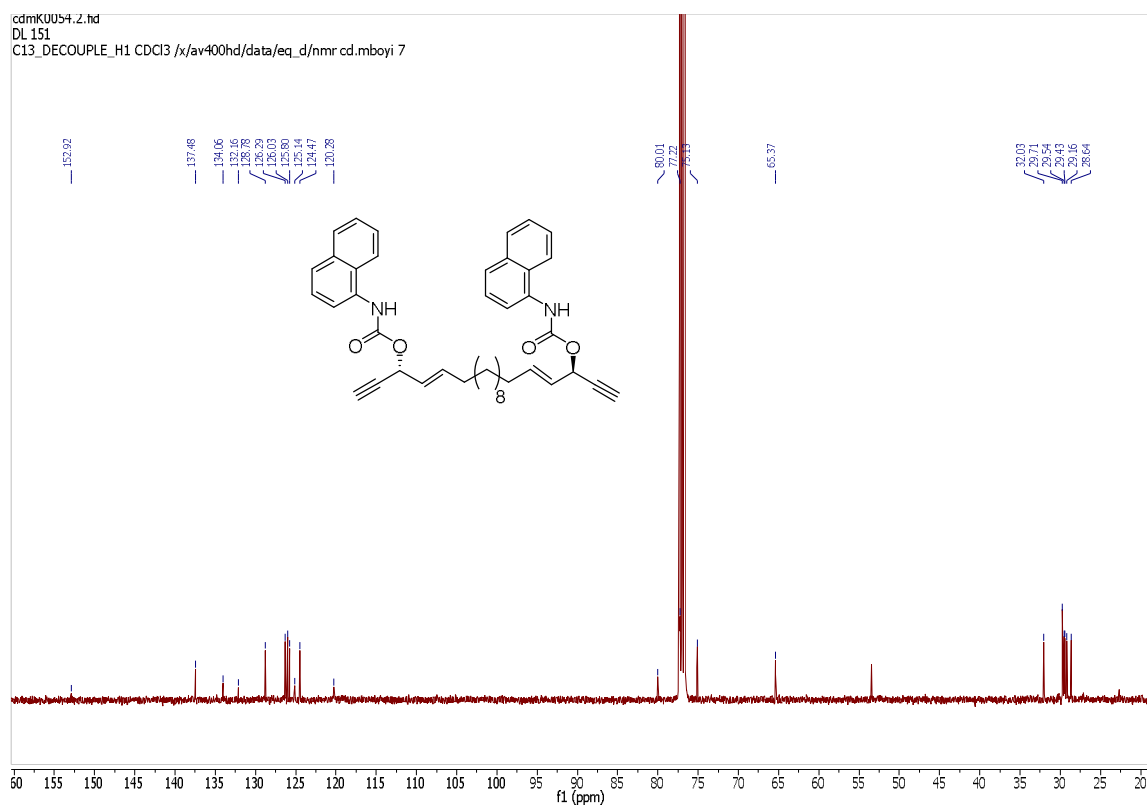
dliH0194.3.fid  
rac TIPS carb nat by  
Night\_C13\_DECOUPLE\_H1\_LONG CDCl<sub>3</sub> /x/av300pas/eq\_d d.listunov 22



<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **(R,R)-3.8** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

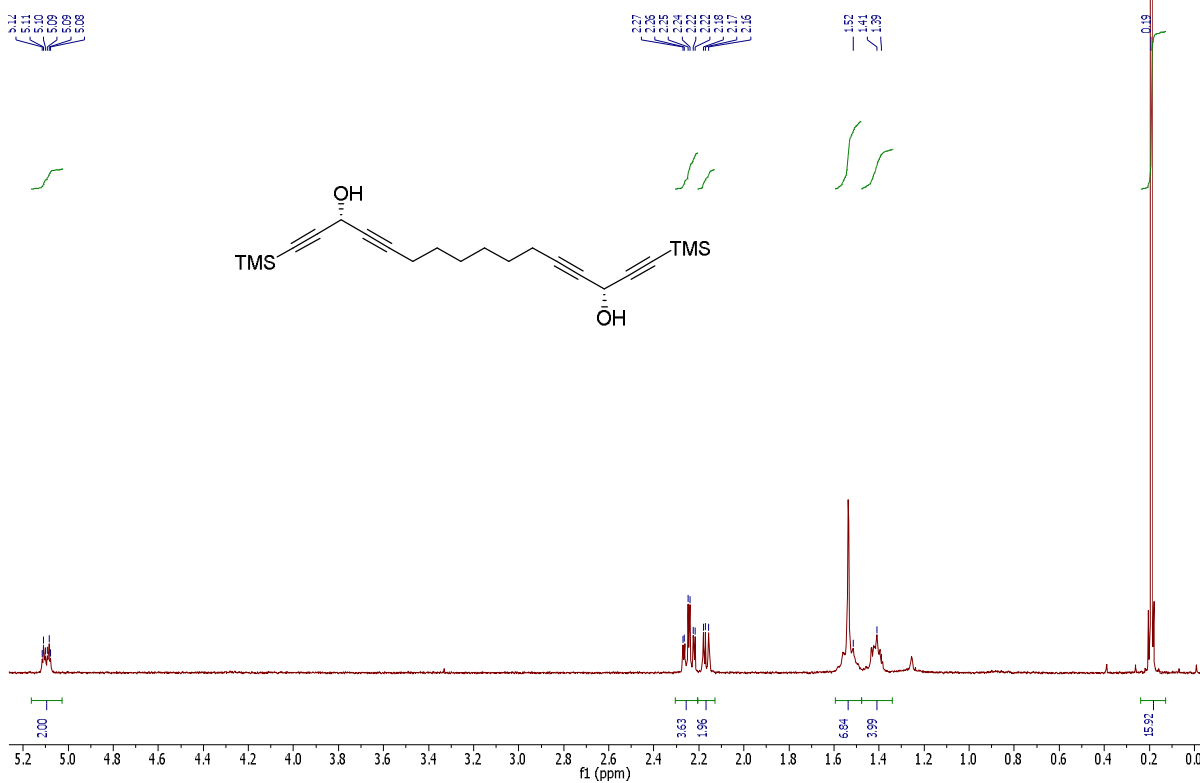


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки (*R,R*)-3.9 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



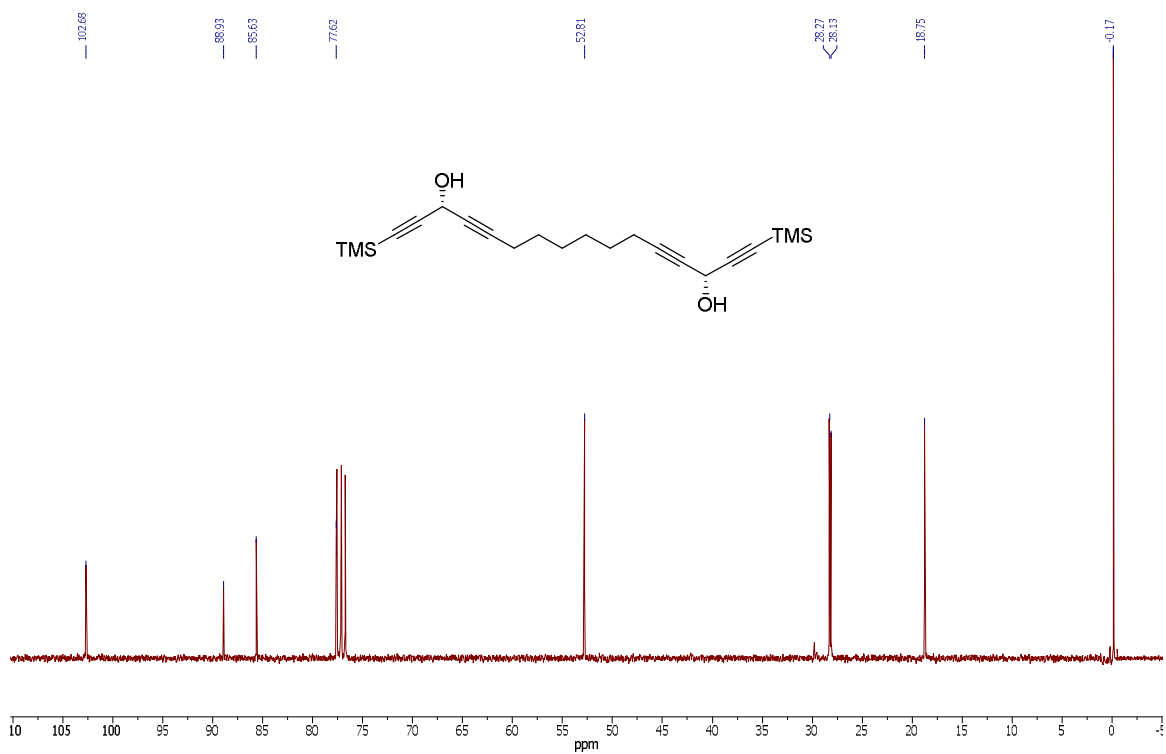
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки (*R,R*)-3.9 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

dlH0105.1.hd  
- NME C6 TMS by  
Day\_H1\_int\_SHORT CDCl3 /x/av300pas/eq\_d.d.listunov 18



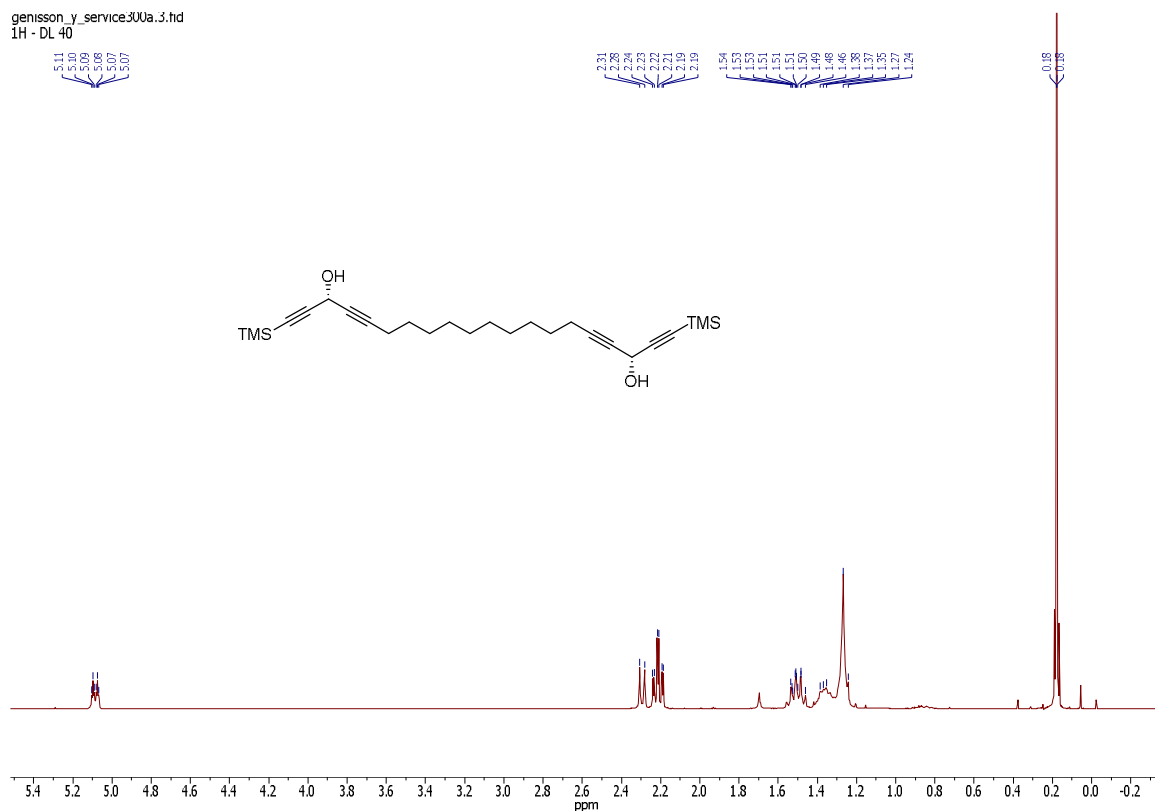
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **(R,R)-3.13** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

zapata\_e\_300b.19.hd  
DL5



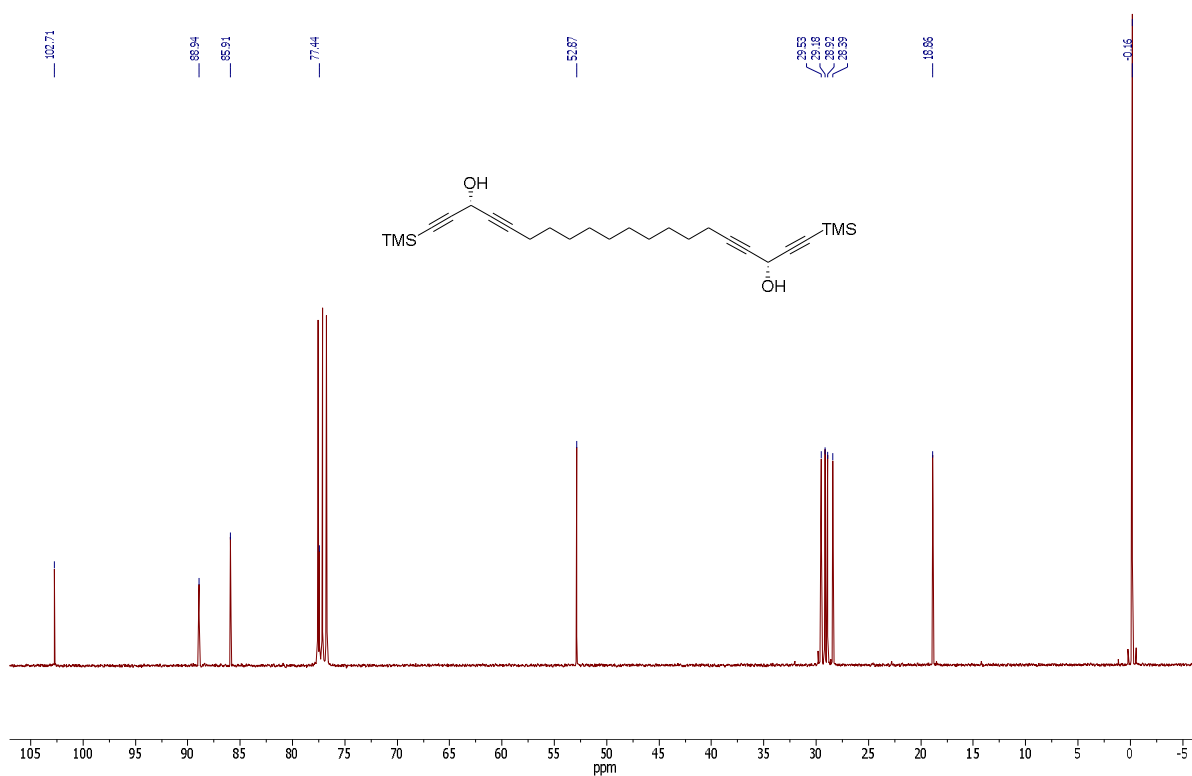
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **(R,R)-3.13** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

genisson\_y\_service300a.3.tid  
1H - DL 40

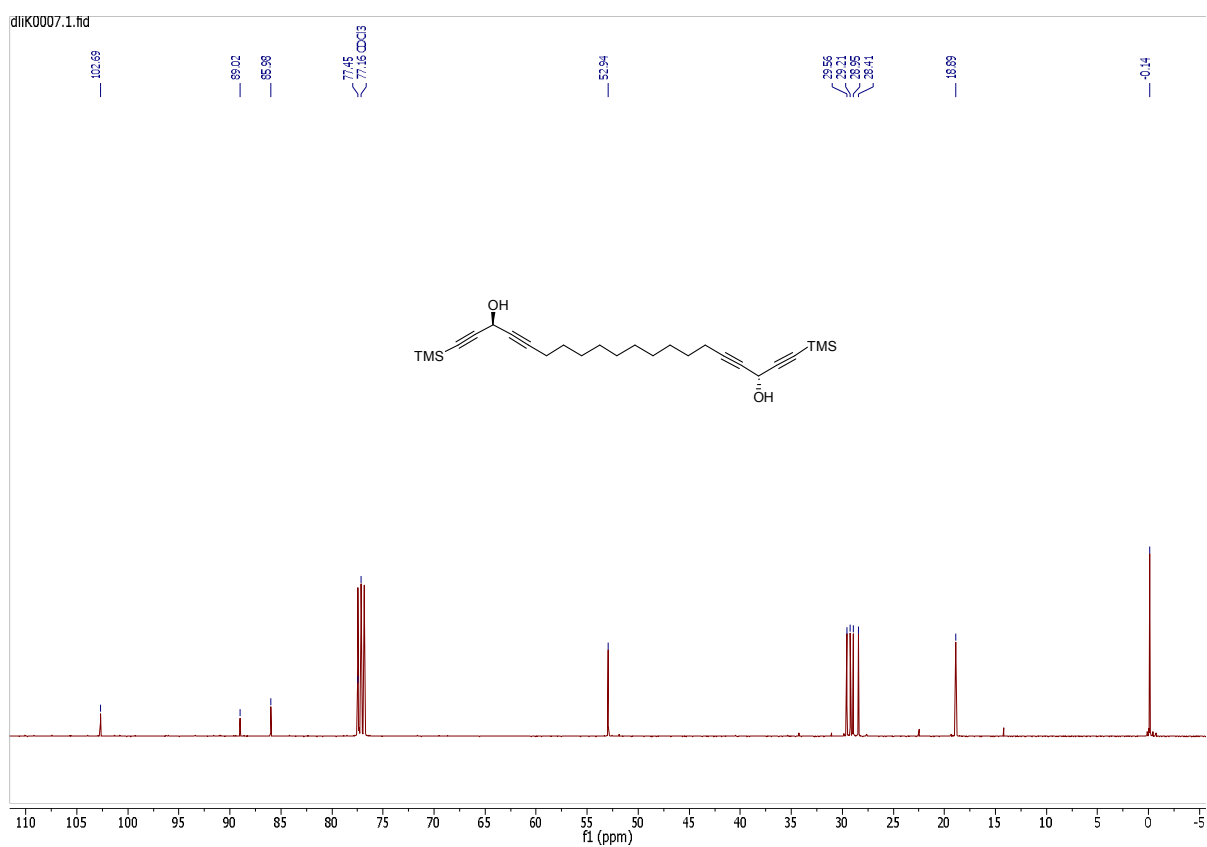
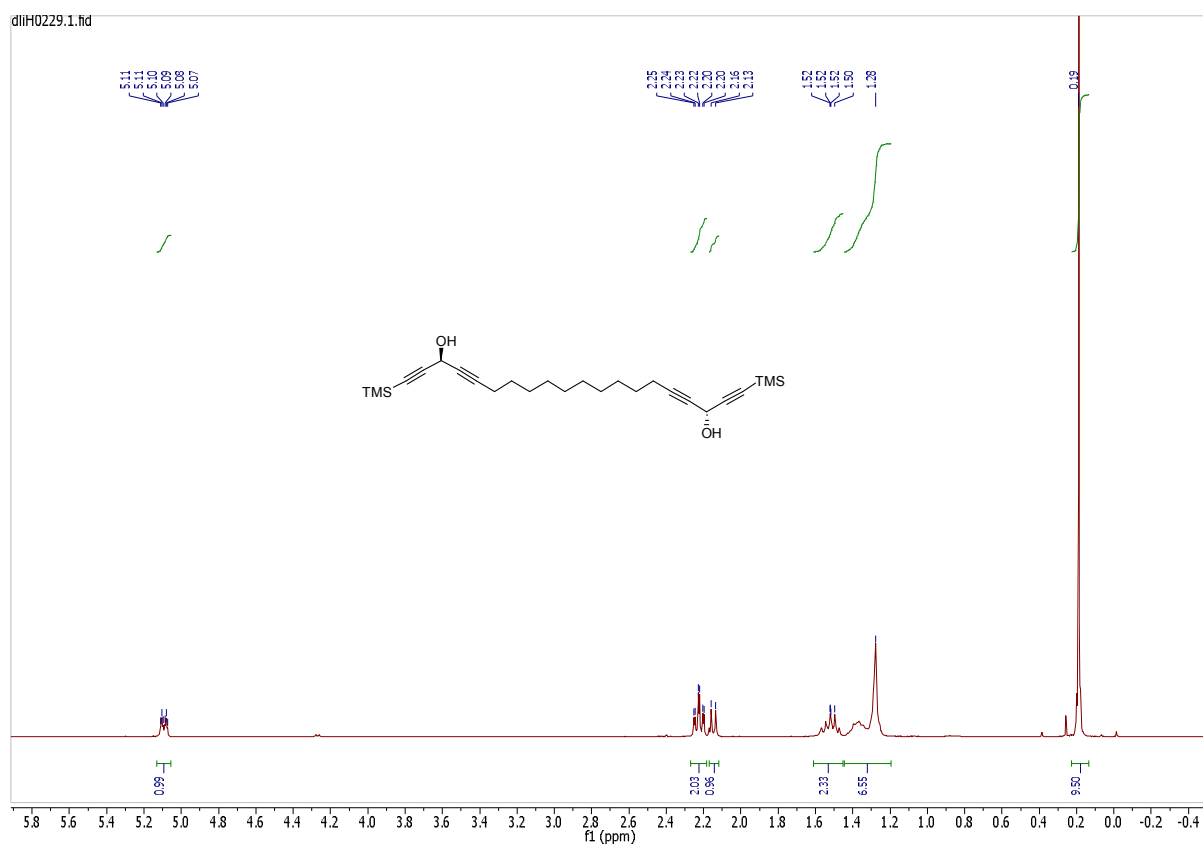


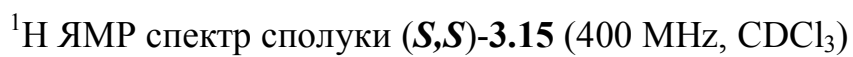
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **(R,R)-3.14** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

genisson\_y\_service300a.4.tid  
13C zgpg30 - DL 40

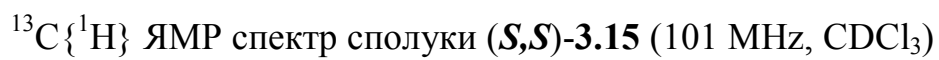


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **(R,R)-3.14** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



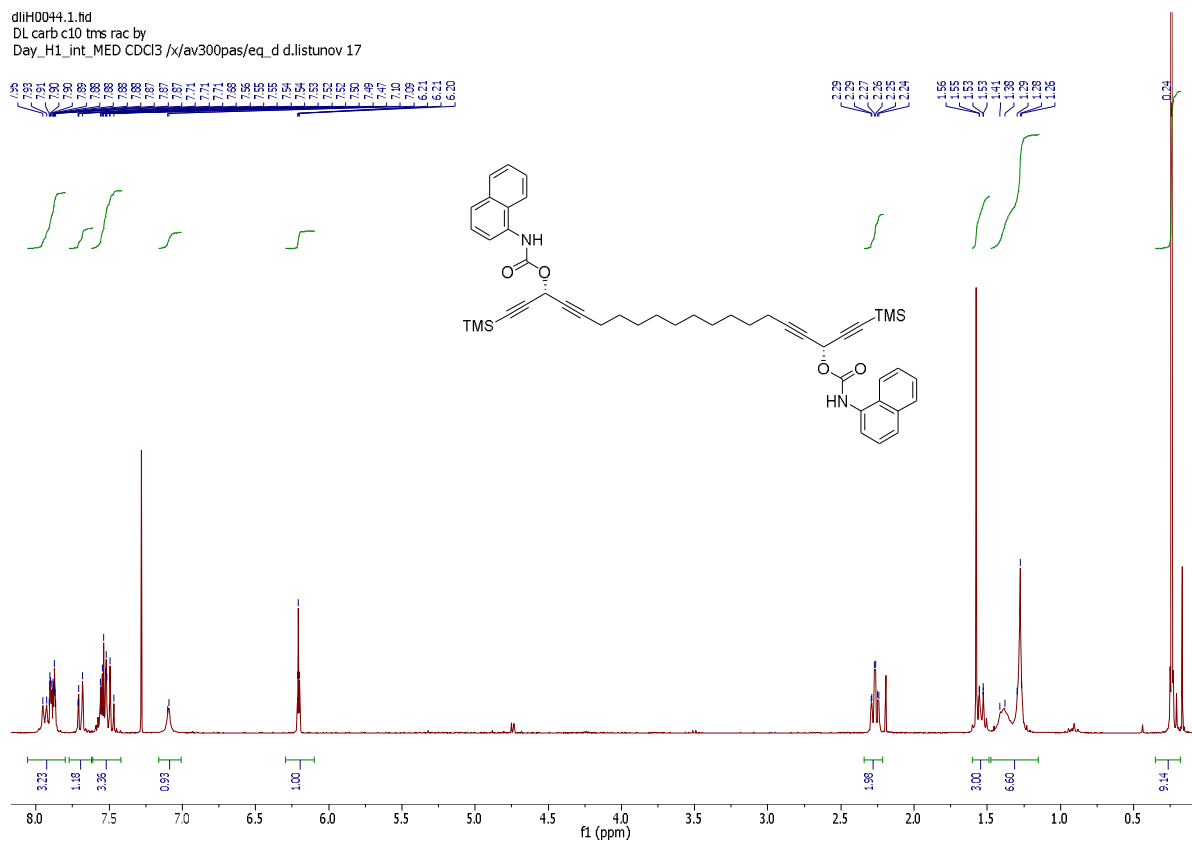


```
dlHG0180.2.hd
DL-57
Night_C13_DECOUPLE_H1_LONG CDCI3 /x/av400pas/data/eq_d/nmr d.listunov 51
```



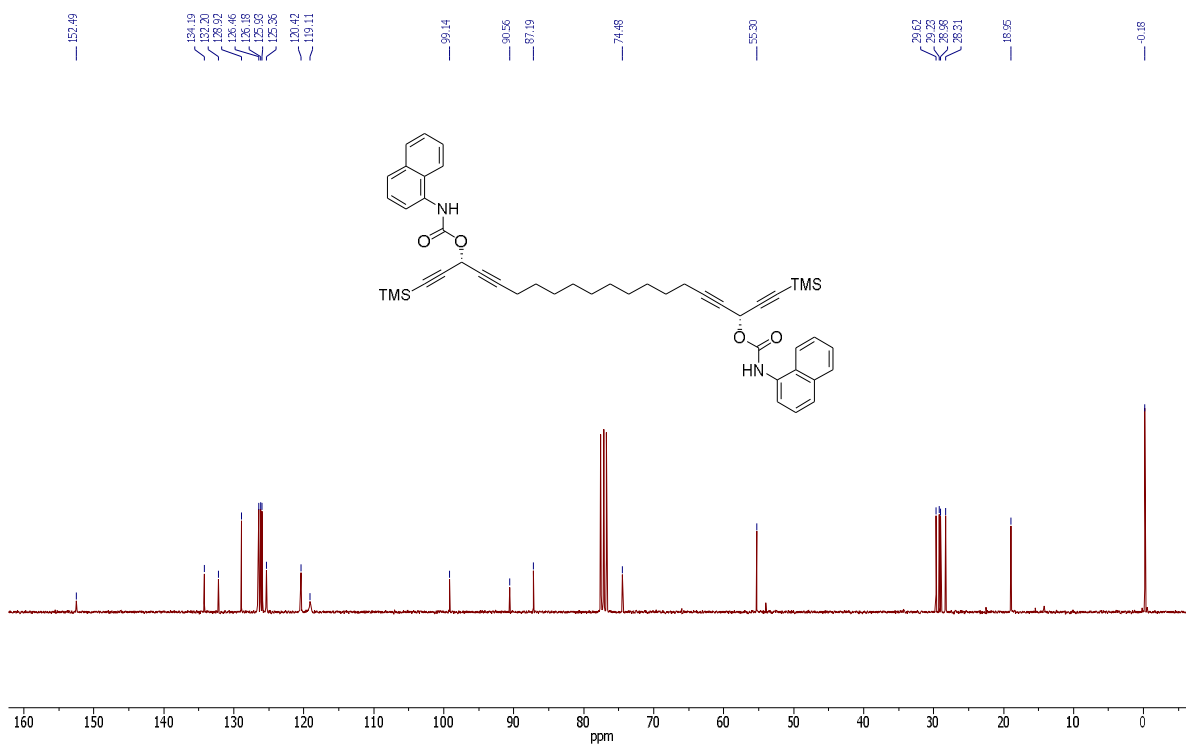


dliH0044.1.td  
DL carb c10 tms rac by  
Day\_H1\_int\_MED CDCl<sub>3</sub> /x/av300pas/eq\_d.d.listunov 17



<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки (*R,R*)-3.16 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

dliH0109.2.td  
DL 138-1  
Night\_C13\_DECOUPLE\_H1\_LONG CDCl<sub>3</sub> /x/av300pas/eq\_d.d.listunov 8

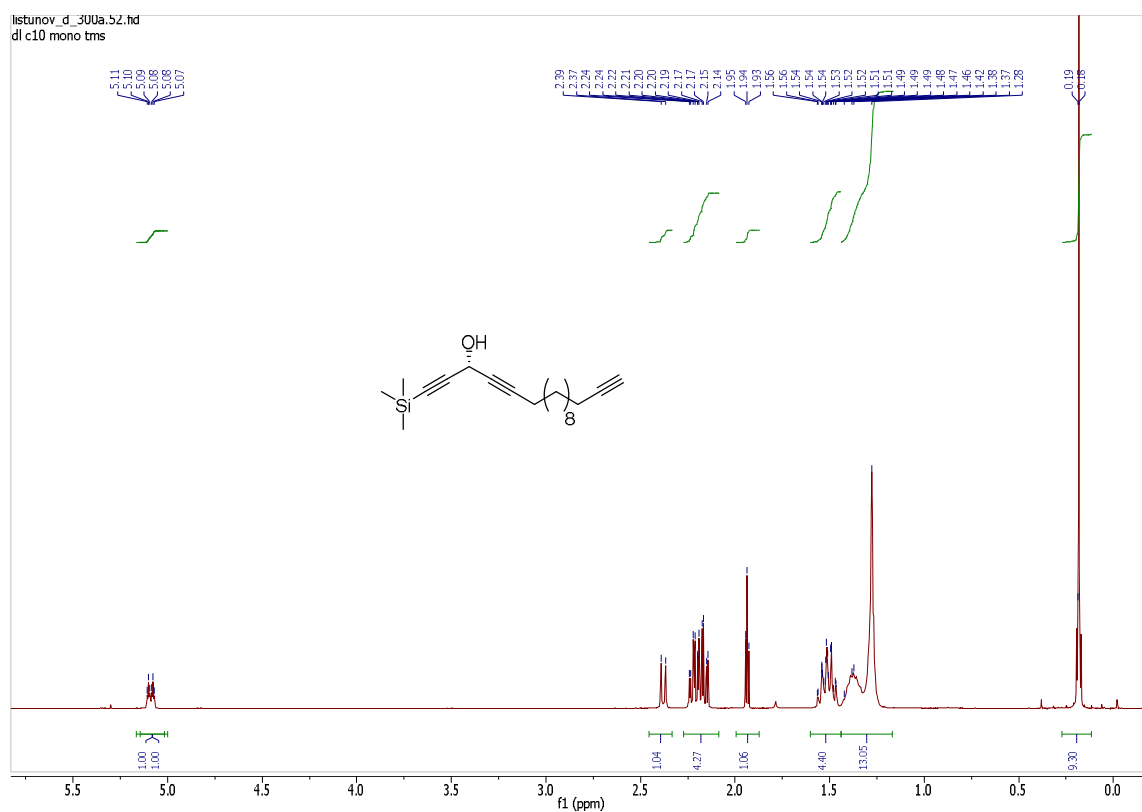


<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки (*R,R*)-3.16 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

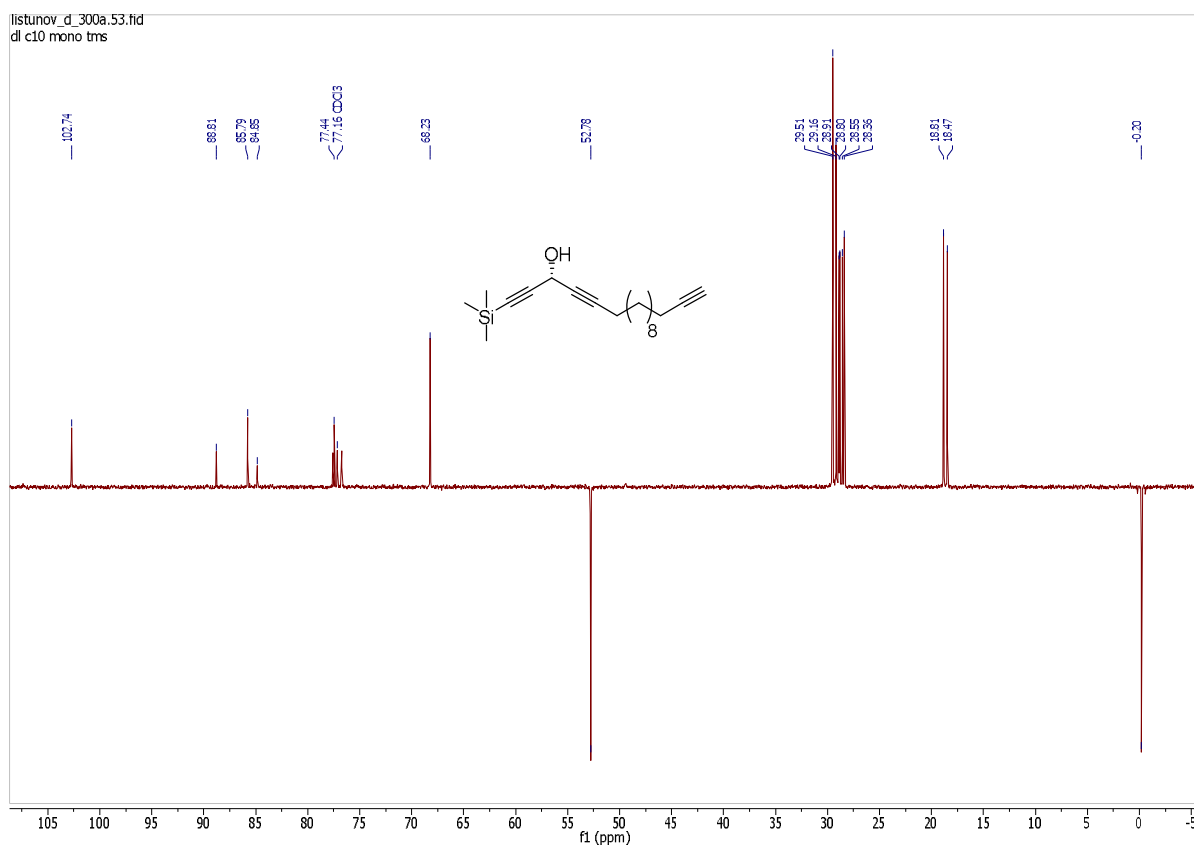
Chemical structure of the compound is shown above the spectrum. The structure is a long-chain molecule with two naphthalene-1-ylcarbamate groups at the ends, connected by a long alkyne chain. The central alkyne chain is labeled with TMS (trimethylsilyl) groups at the ends.

<sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) showing peaks at the following chemical shifts (ppm): 15.48, 13.19, 13.20, 13.22, 13.46, 13.59, 13.66, 13.66, 13.66, 13.66, 13.66, 9.13, 9.06, 8.19, 7.16, 7.47, 5.30, 29.62, 29.64, 29.66, 29.68, 29.31, 18.95, and -0.18.

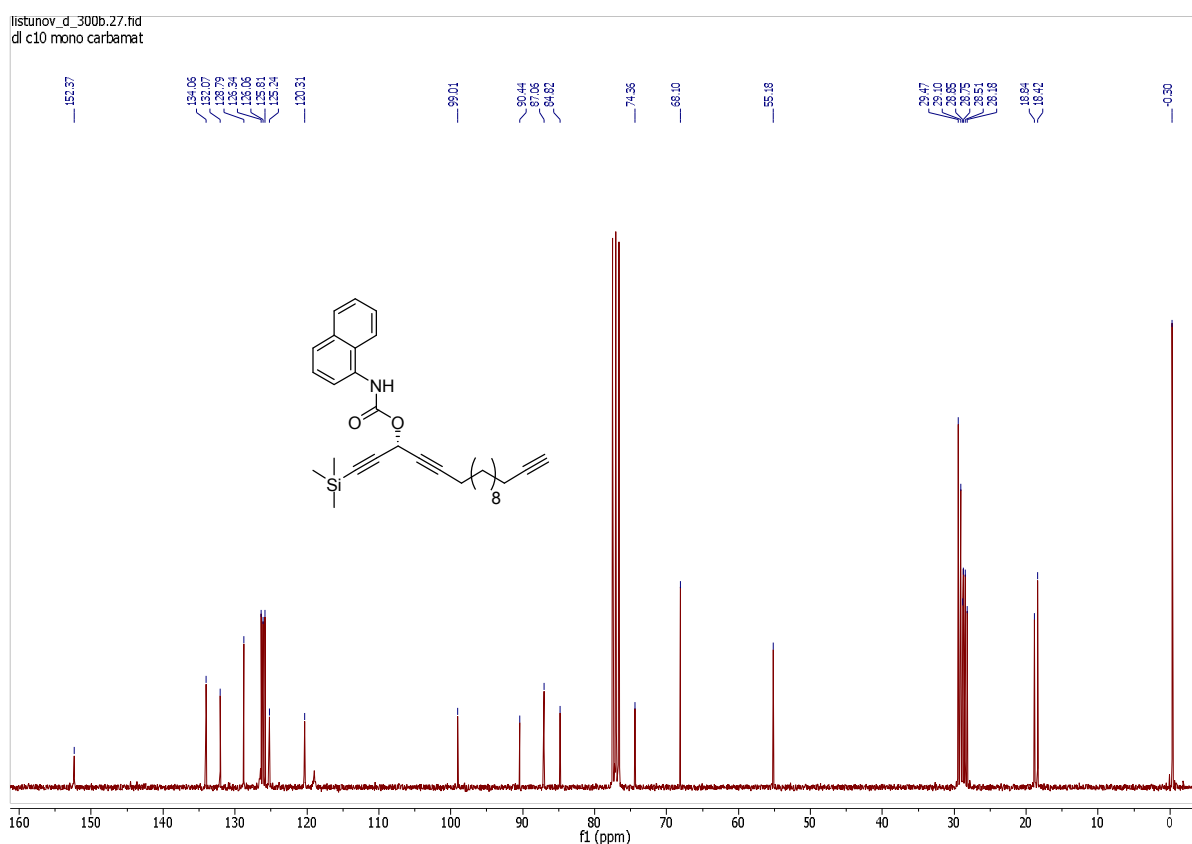
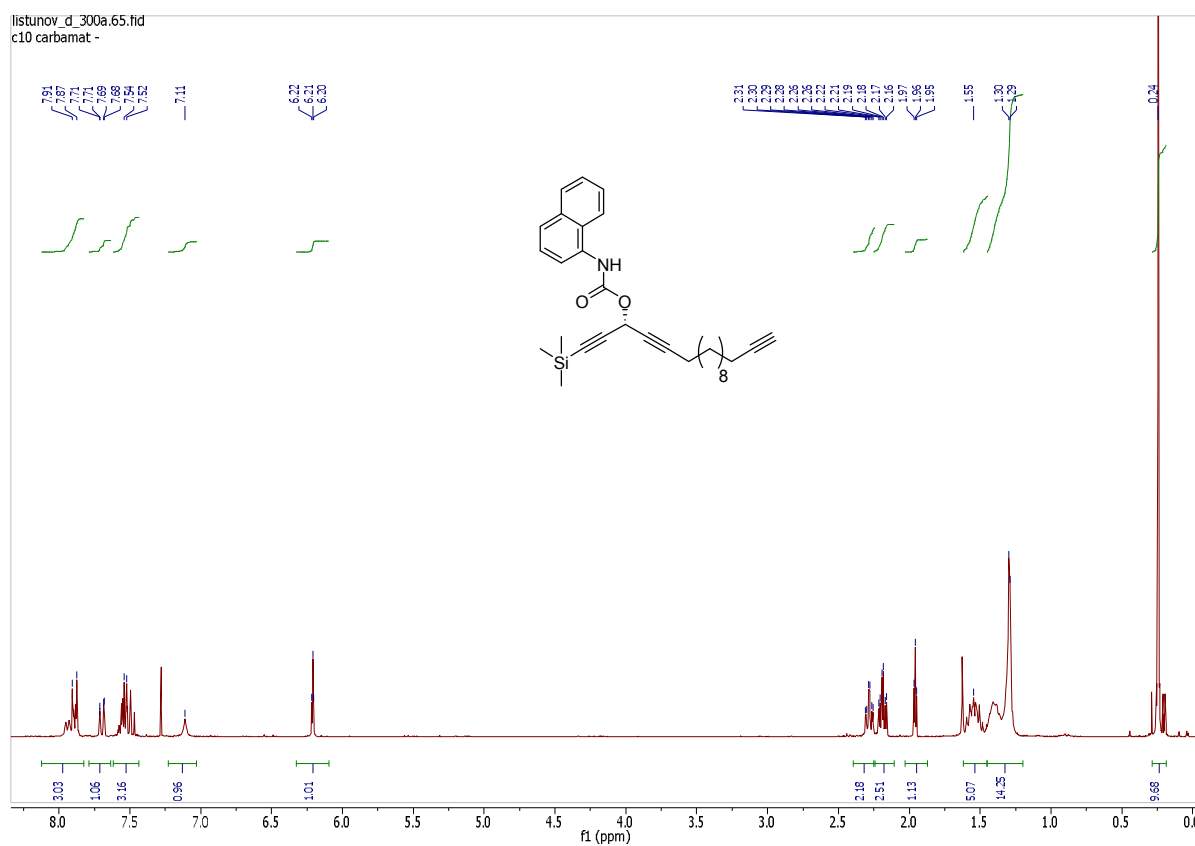
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **мезо-3.16** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



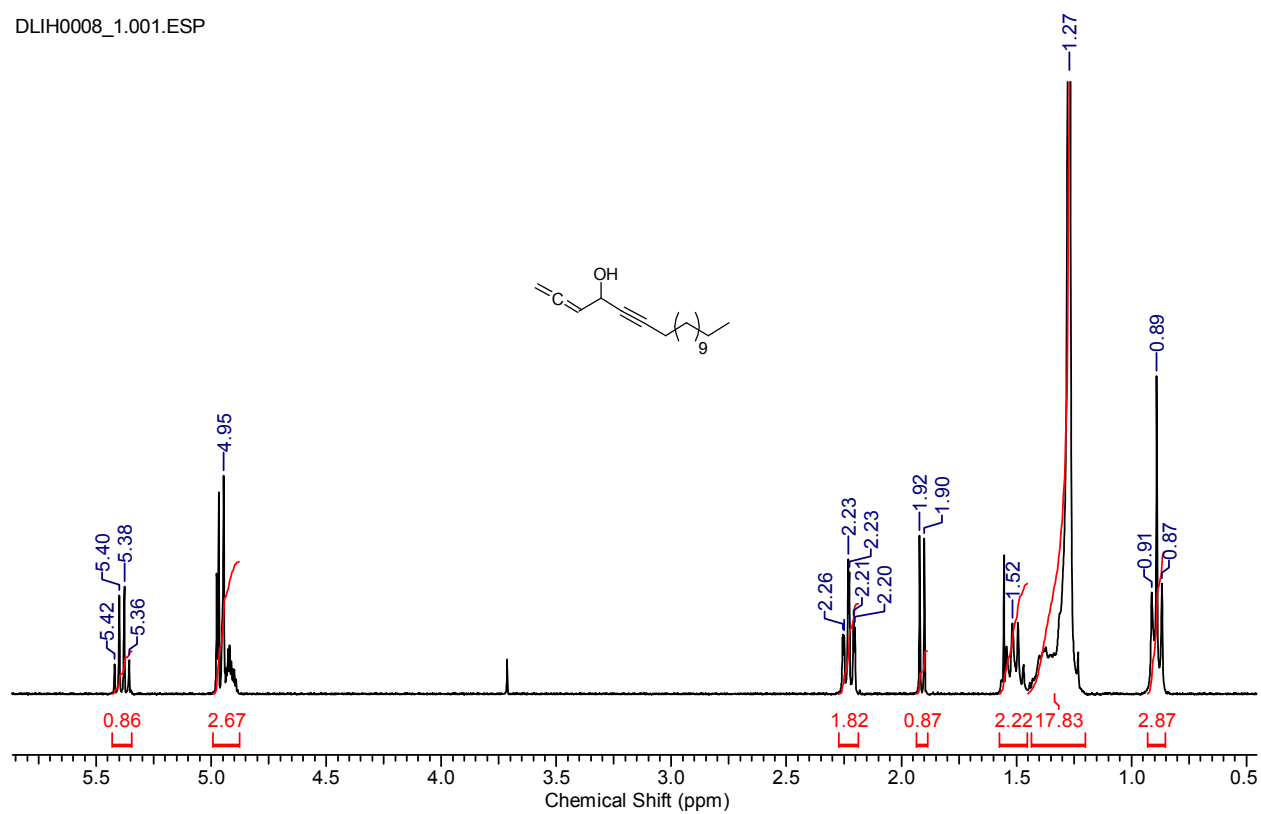
$^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **(R)-3.17** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



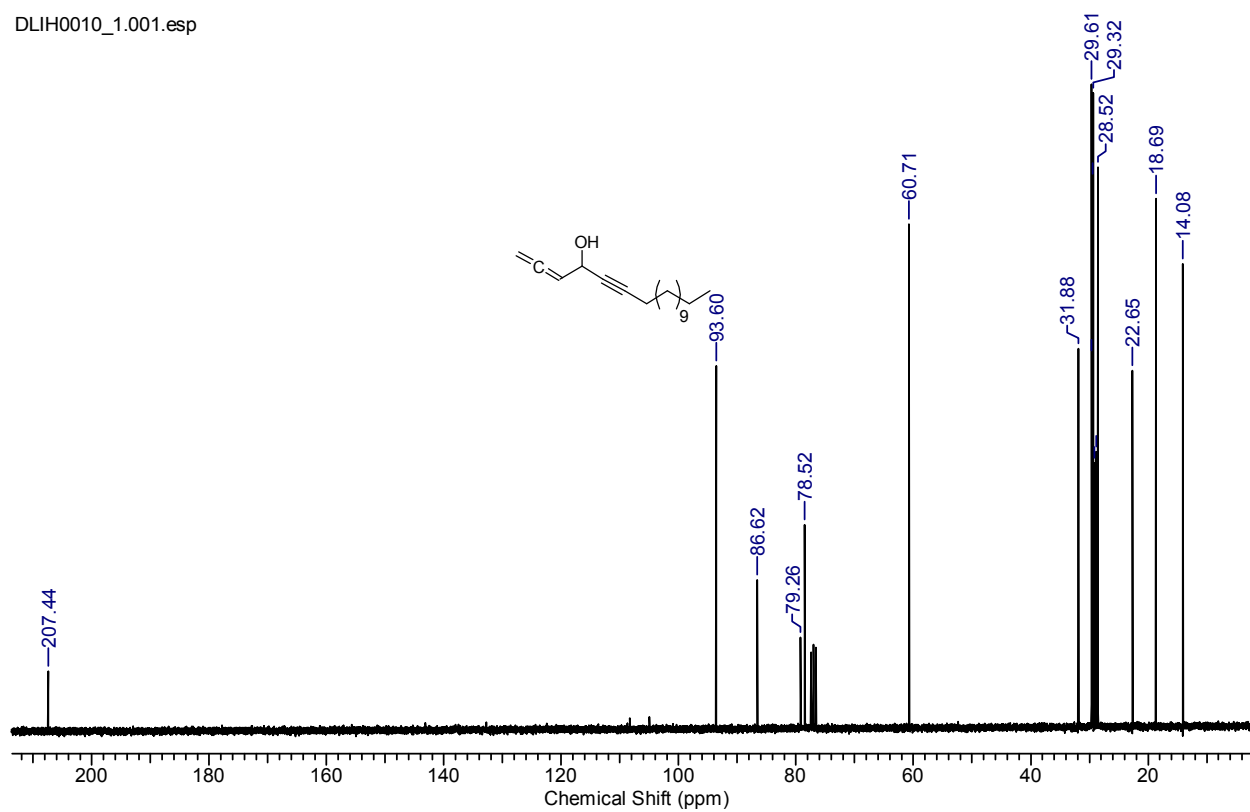
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **(R)-3.17** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



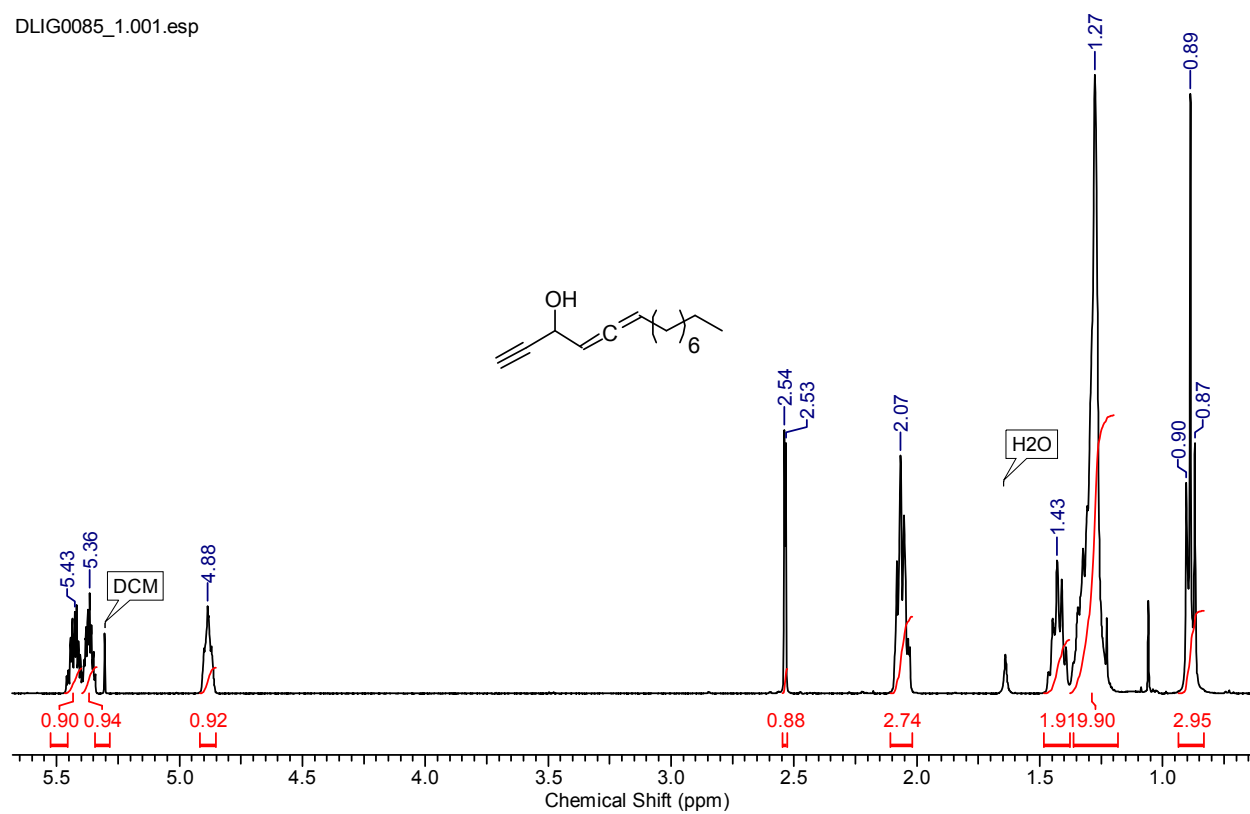
DLIH0008\_1.001.ESP

 $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки 4.3 (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

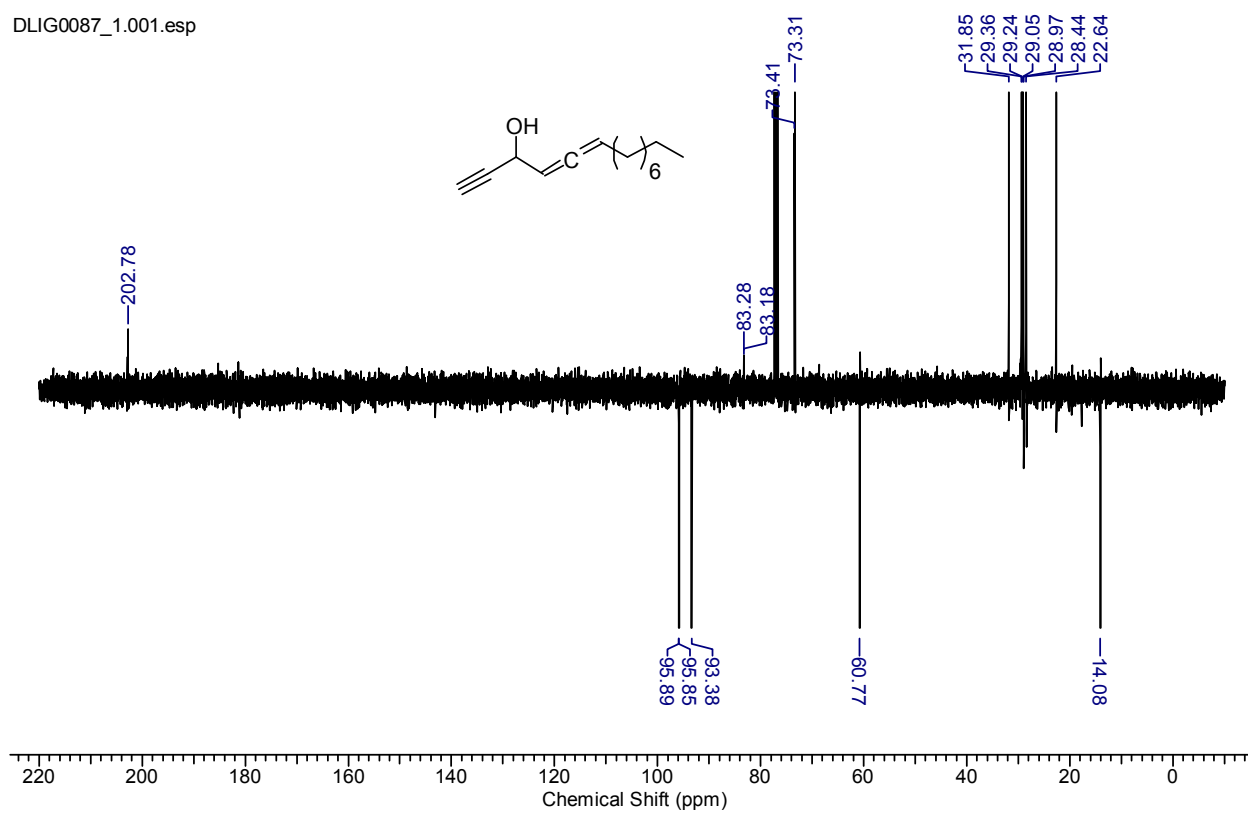
DLIH0010\_1.001.esp

 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки 4.3 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

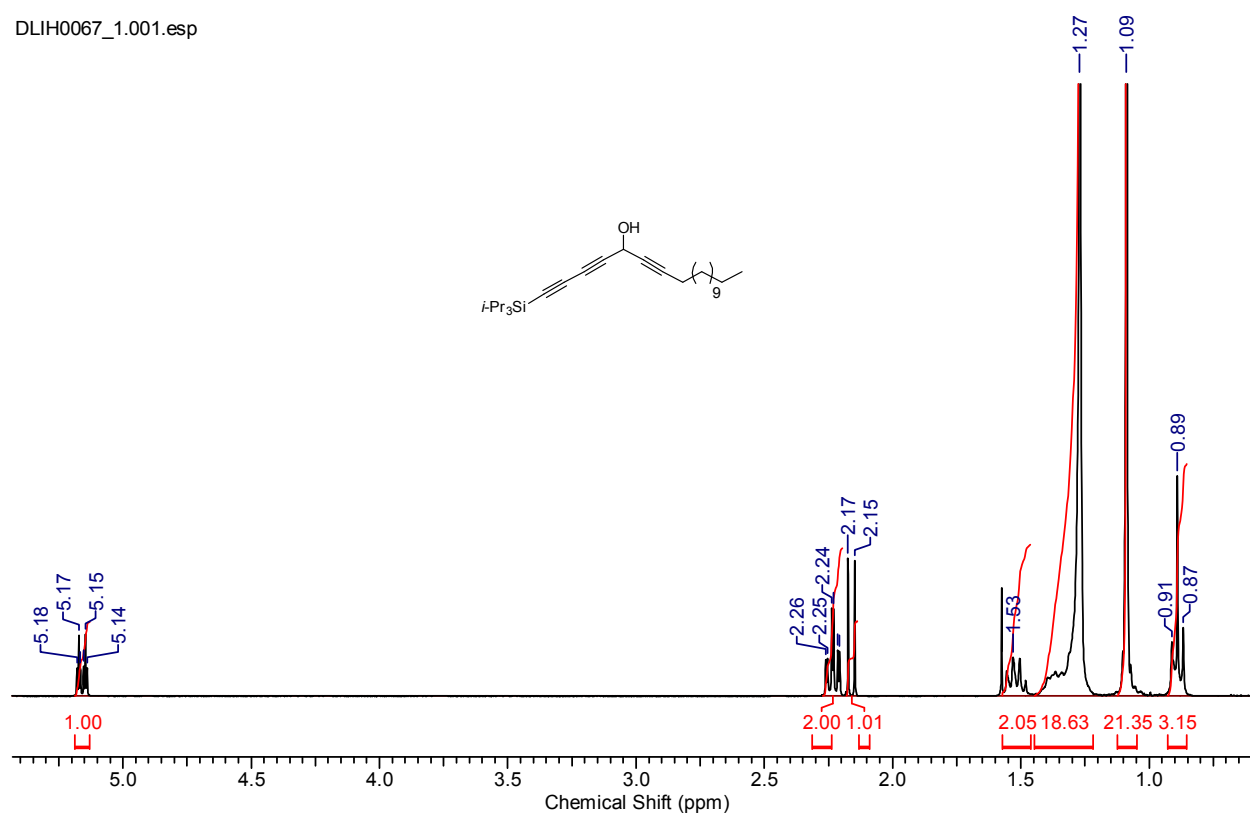
DLIG0085\_1.001.esp

<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 4.6 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

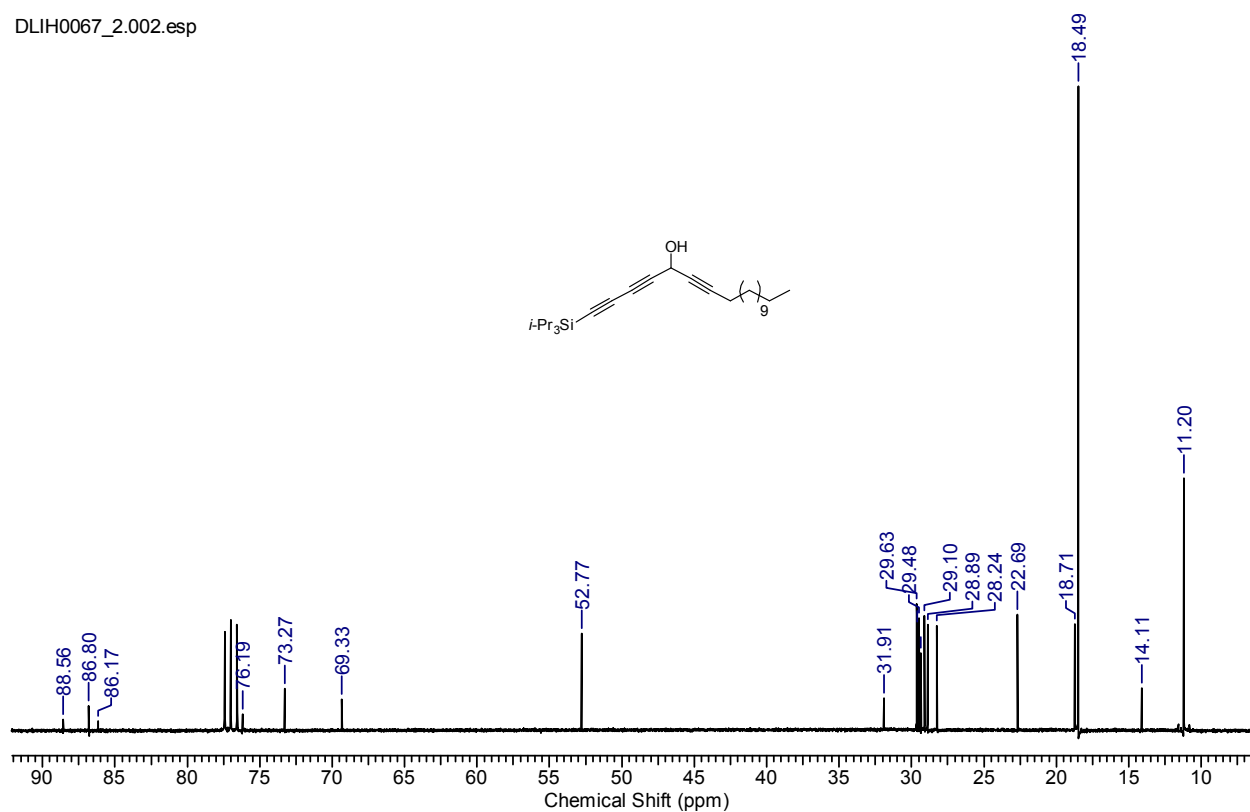
DLIG0087\_1.001.esp

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки 4.6 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

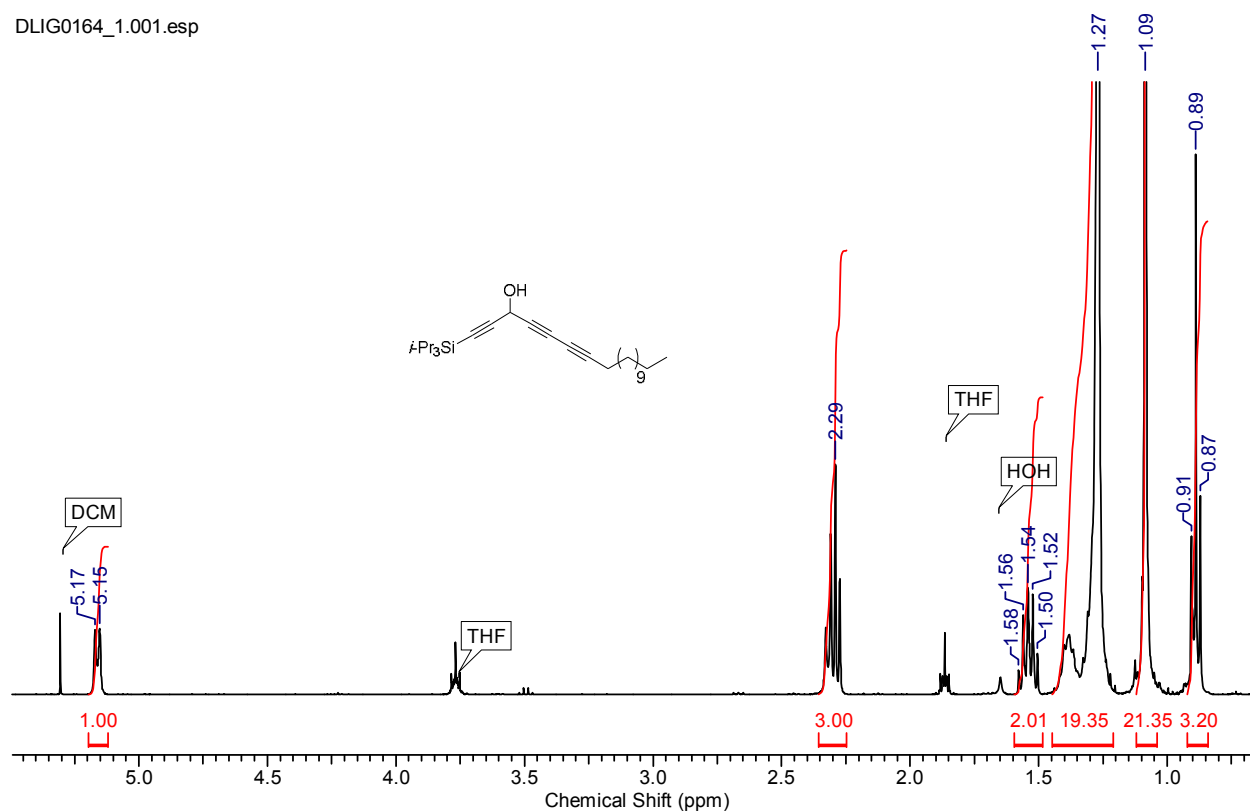
DLIH0067\_1.001.esp

 $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **4.8** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

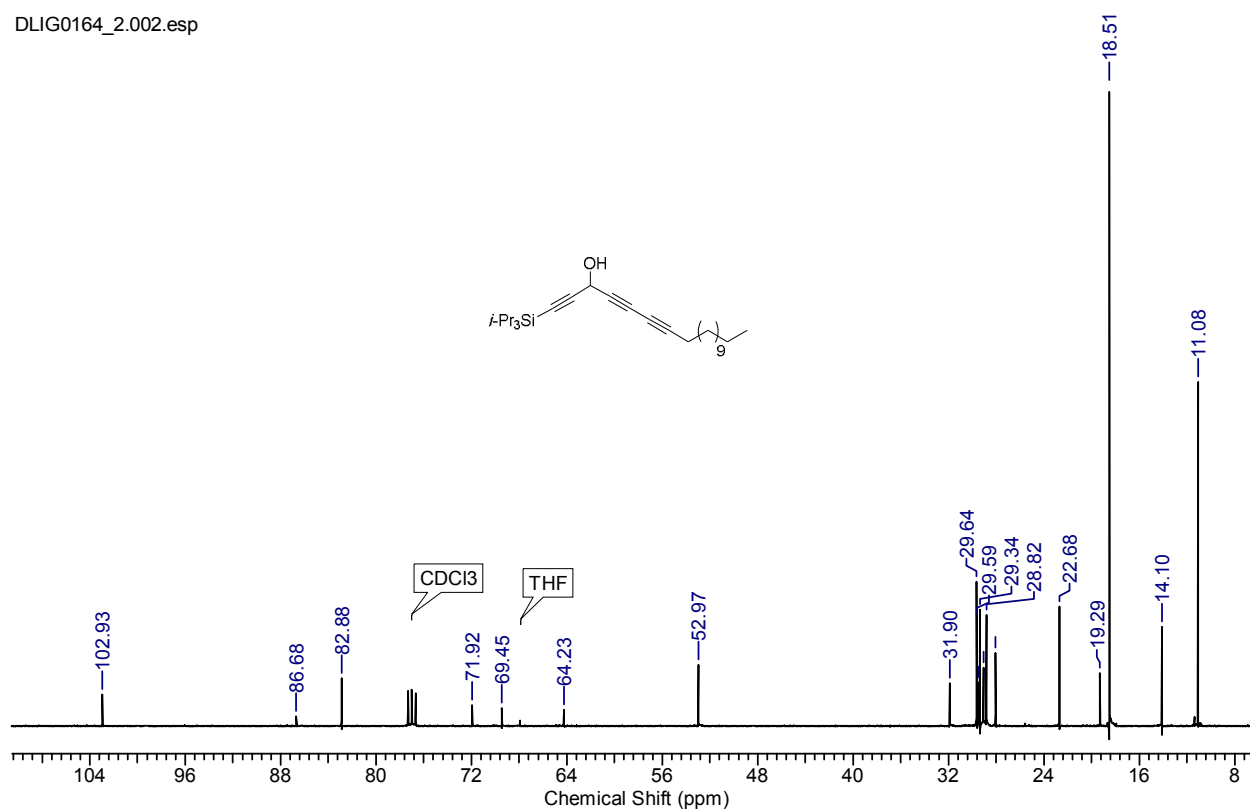
DLIH0067\_2.002.esp

 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **4.8** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

DLIG0164\_1.001.esp

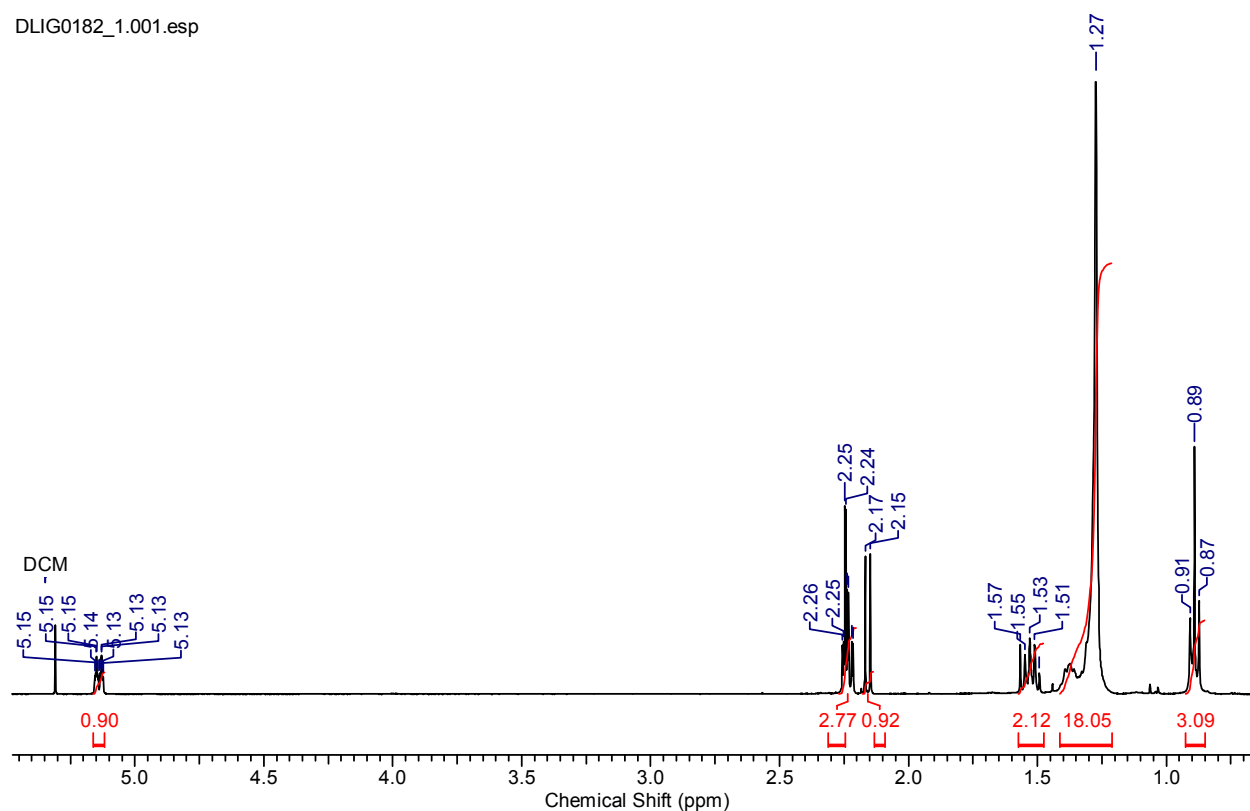
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **4.10** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

DLIG0164\_2.002.esp

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **4.10** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

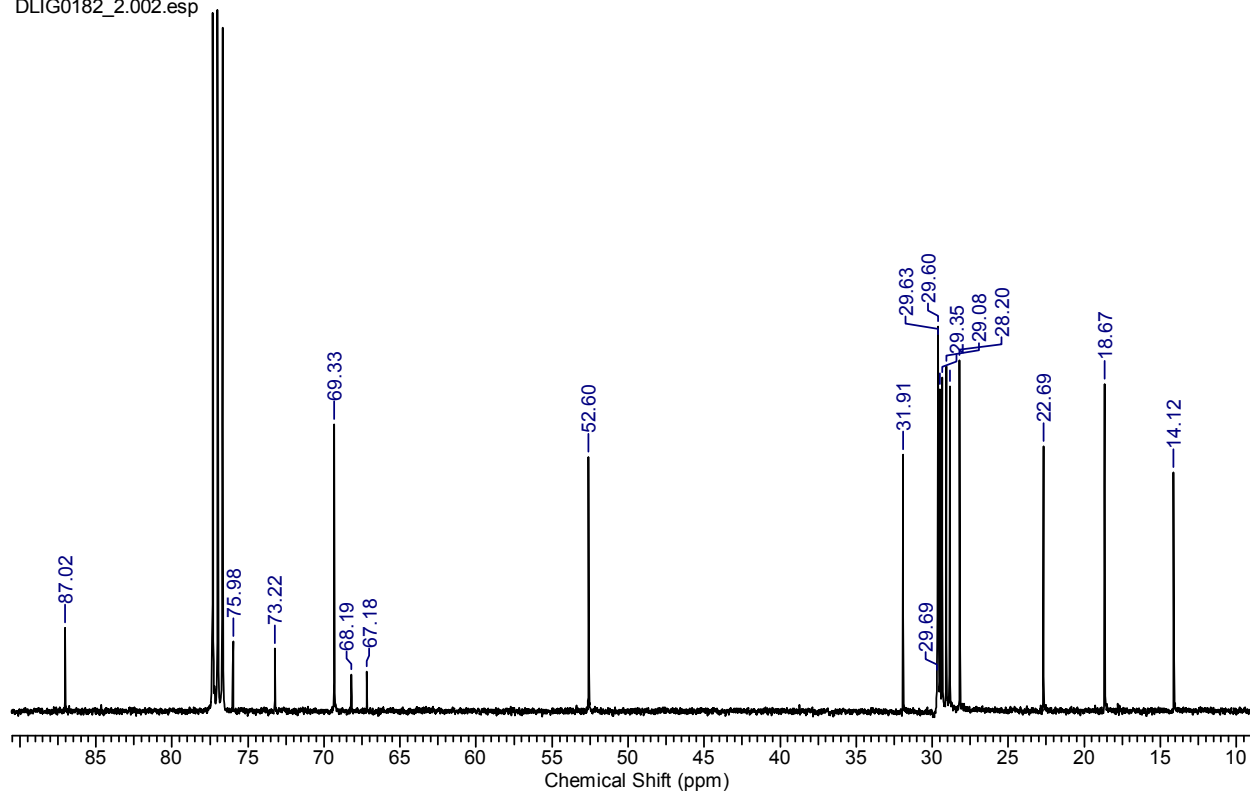


DLIG0182\_1.001.esp

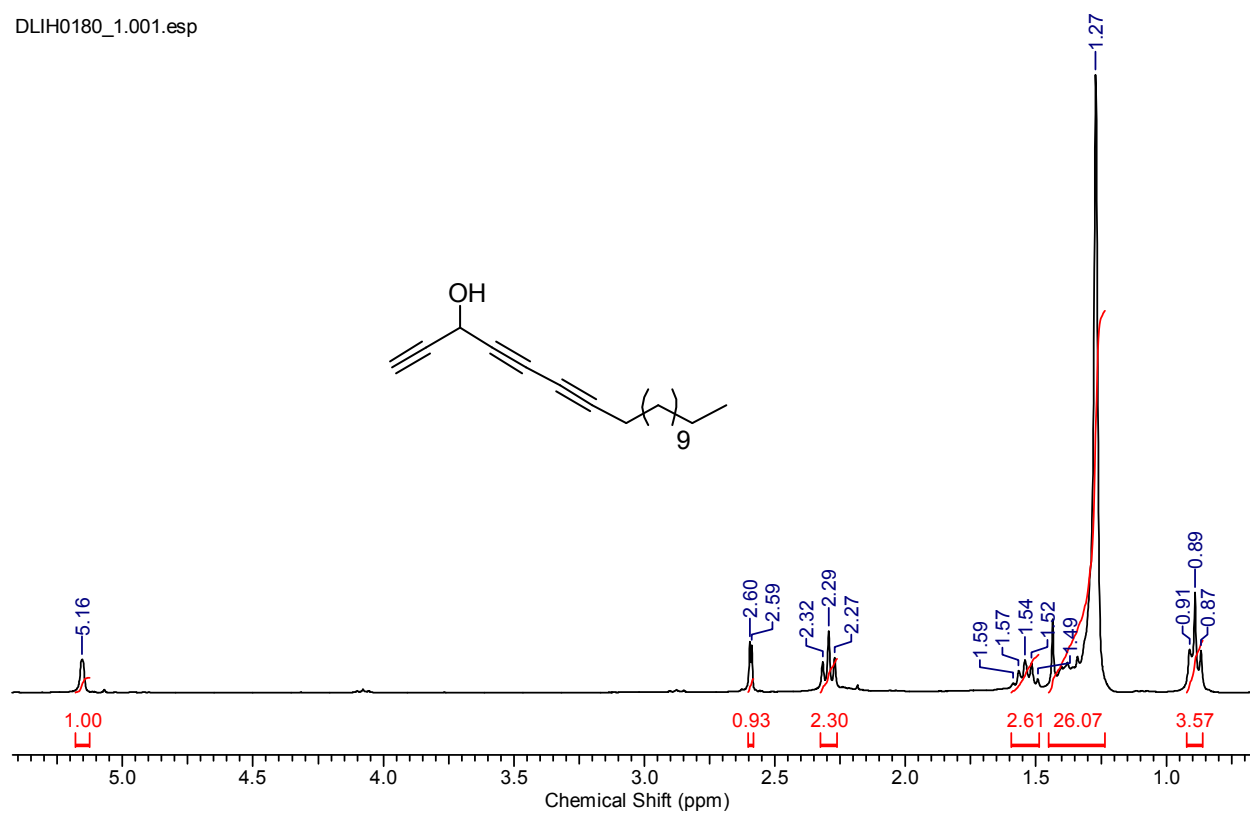


<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **4.11** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

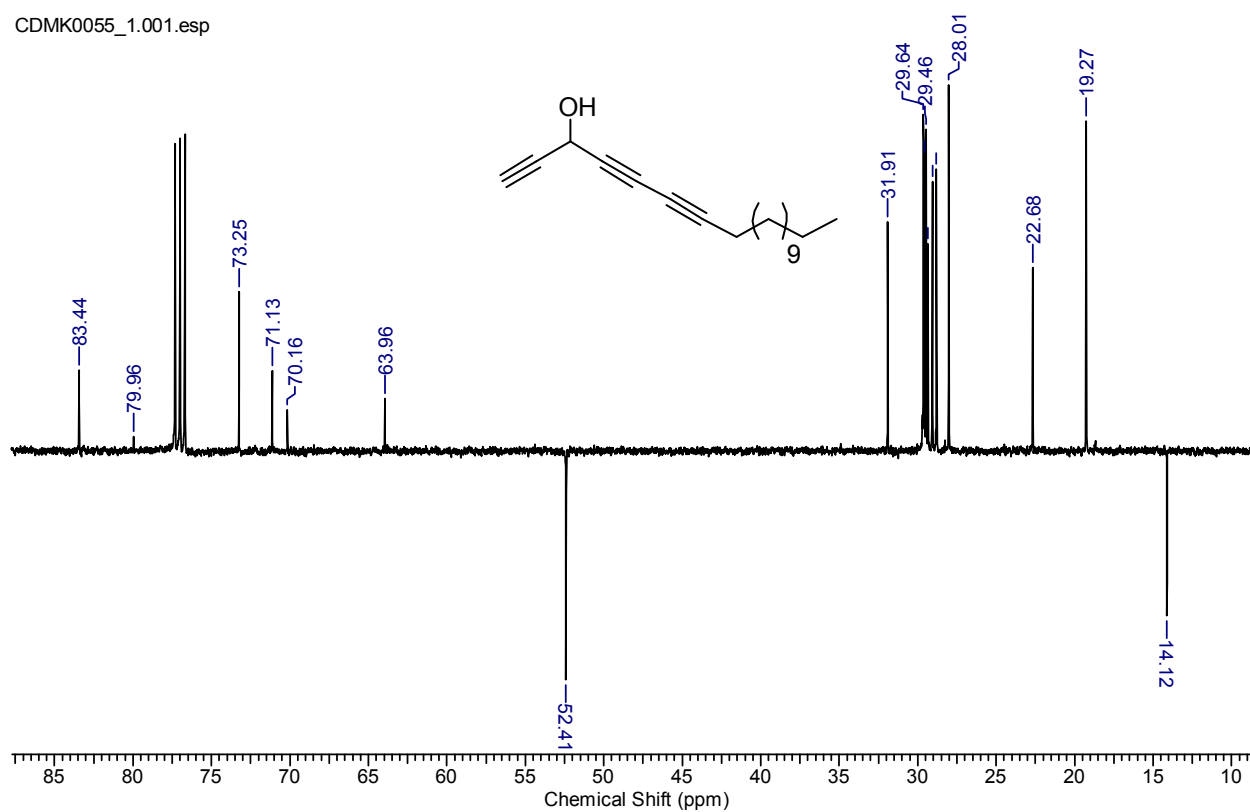
DLIG0182\_2.002.esp



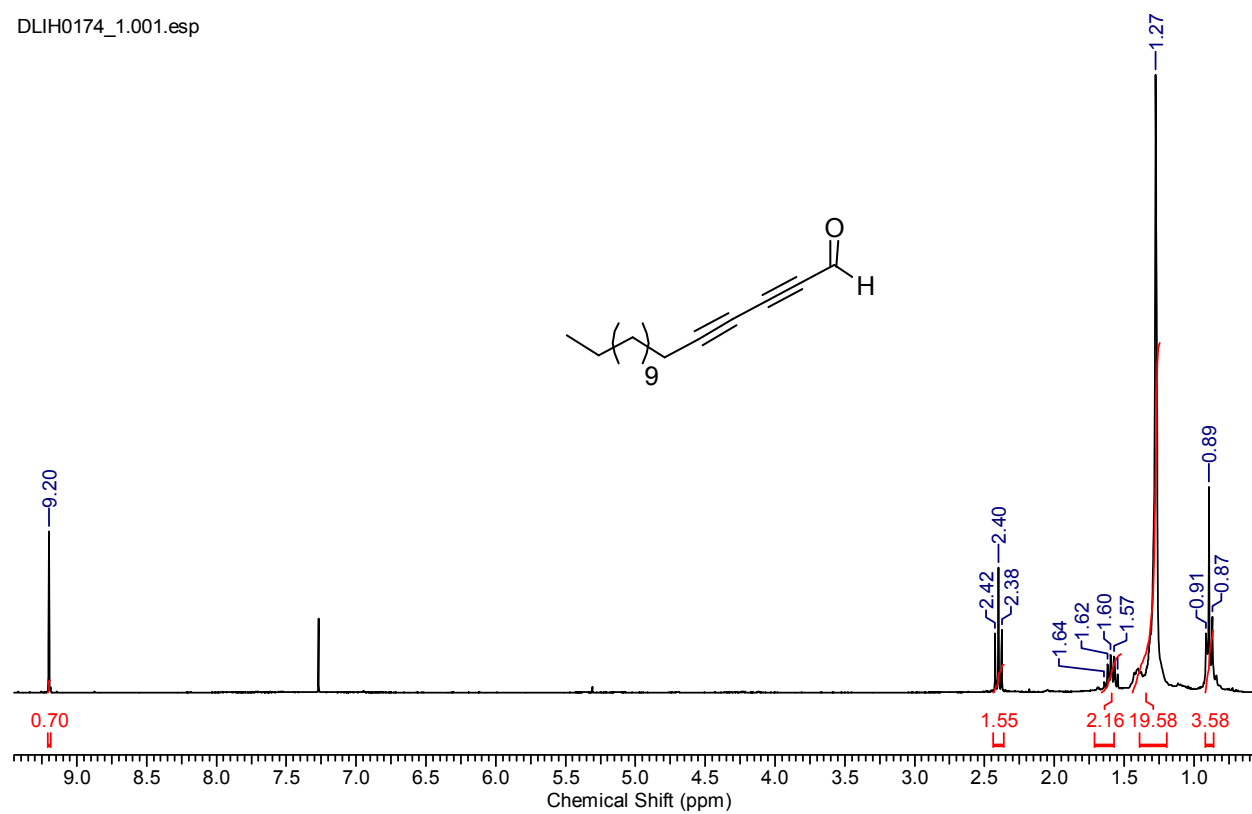
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **4.11** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



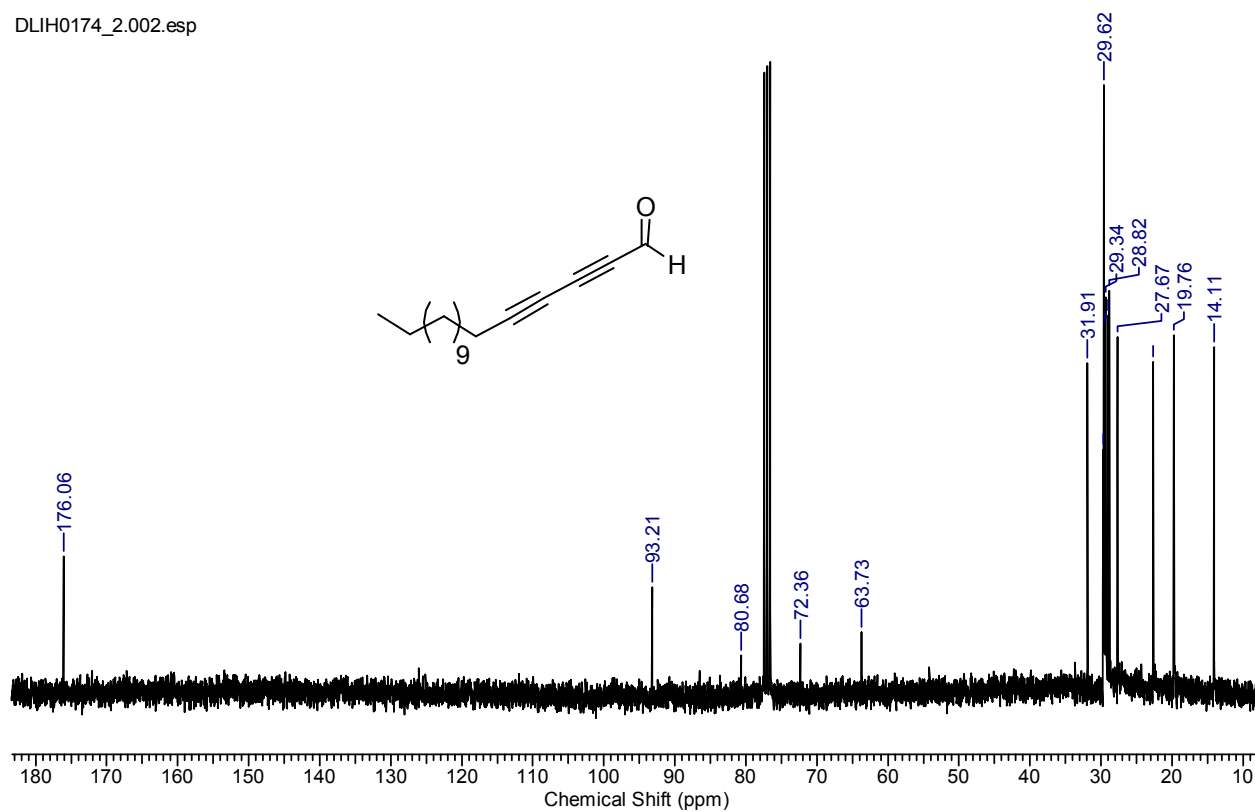
CDMK0055\_1.001.esp

 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **4.12** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

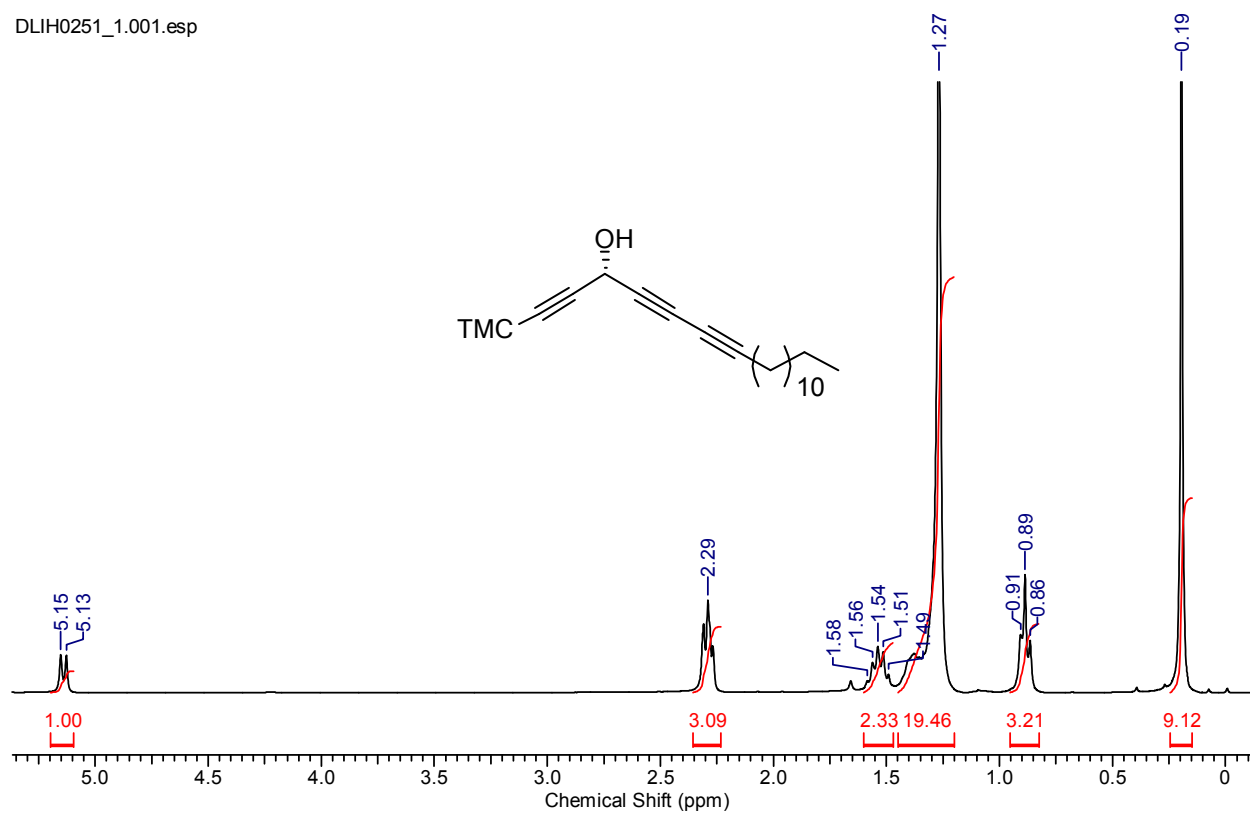
DLIH0174\_1.001.esp



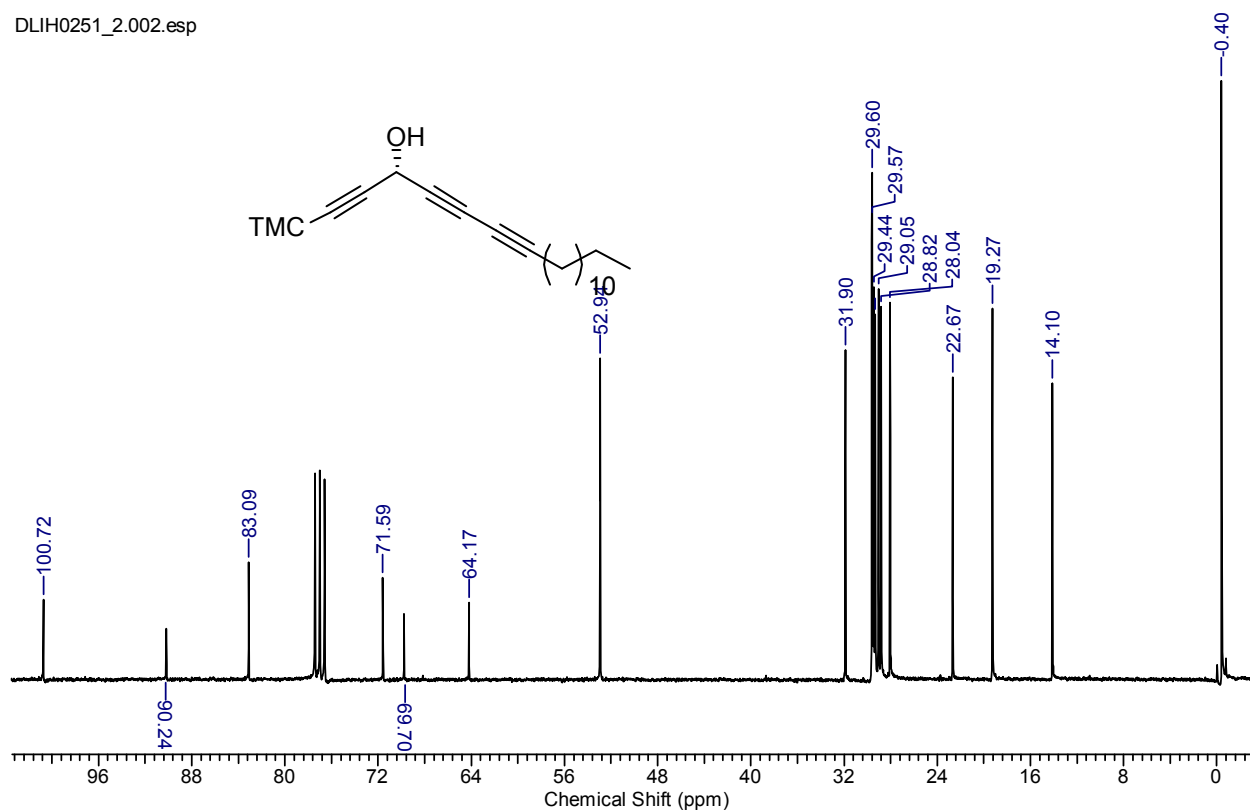
DLIH0174\_2.002.esp



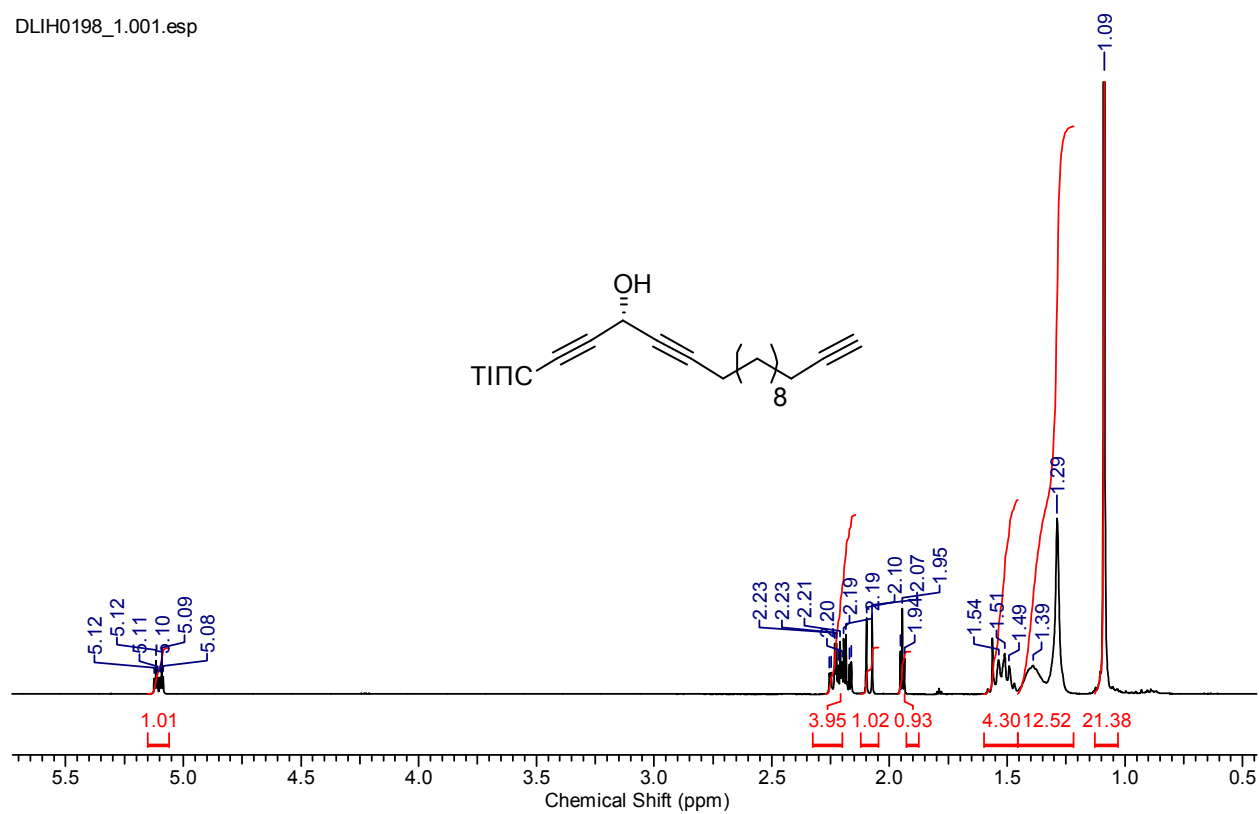
DLIH0251\_1.001.esp

 $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **4.19** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

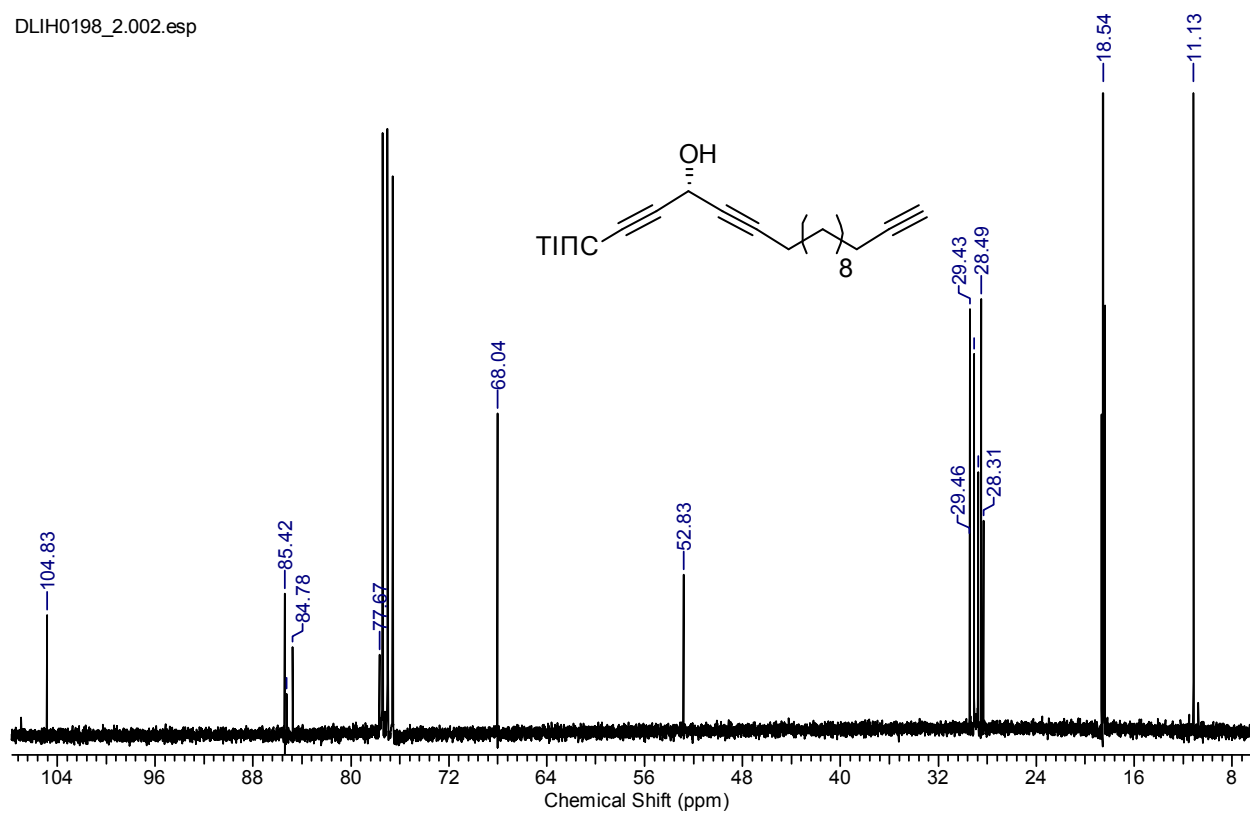
DLIH0251\_2.002.esp

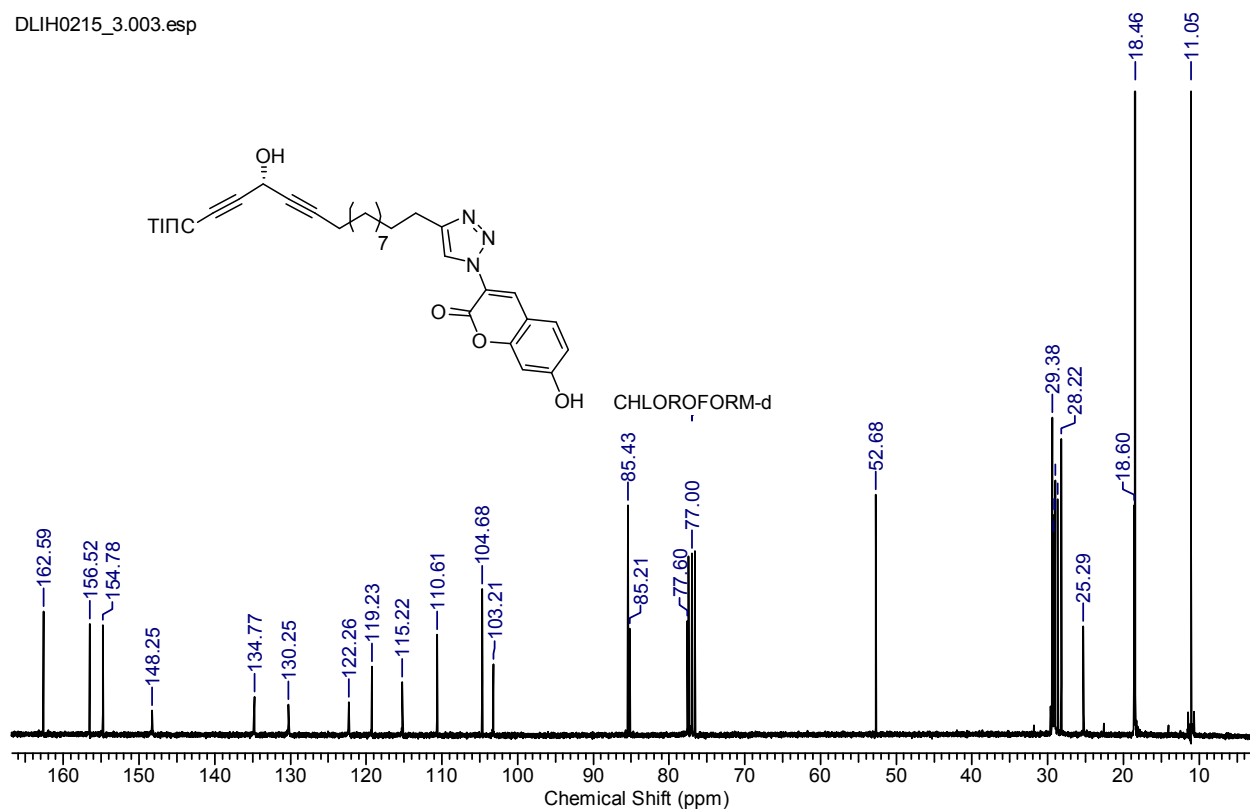
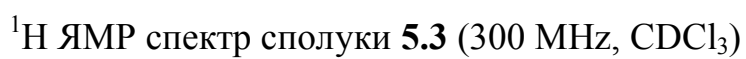
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **4.19** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

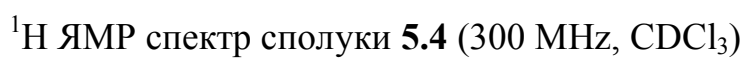
DLIH0198\_1.001.esp

<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **5.2** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

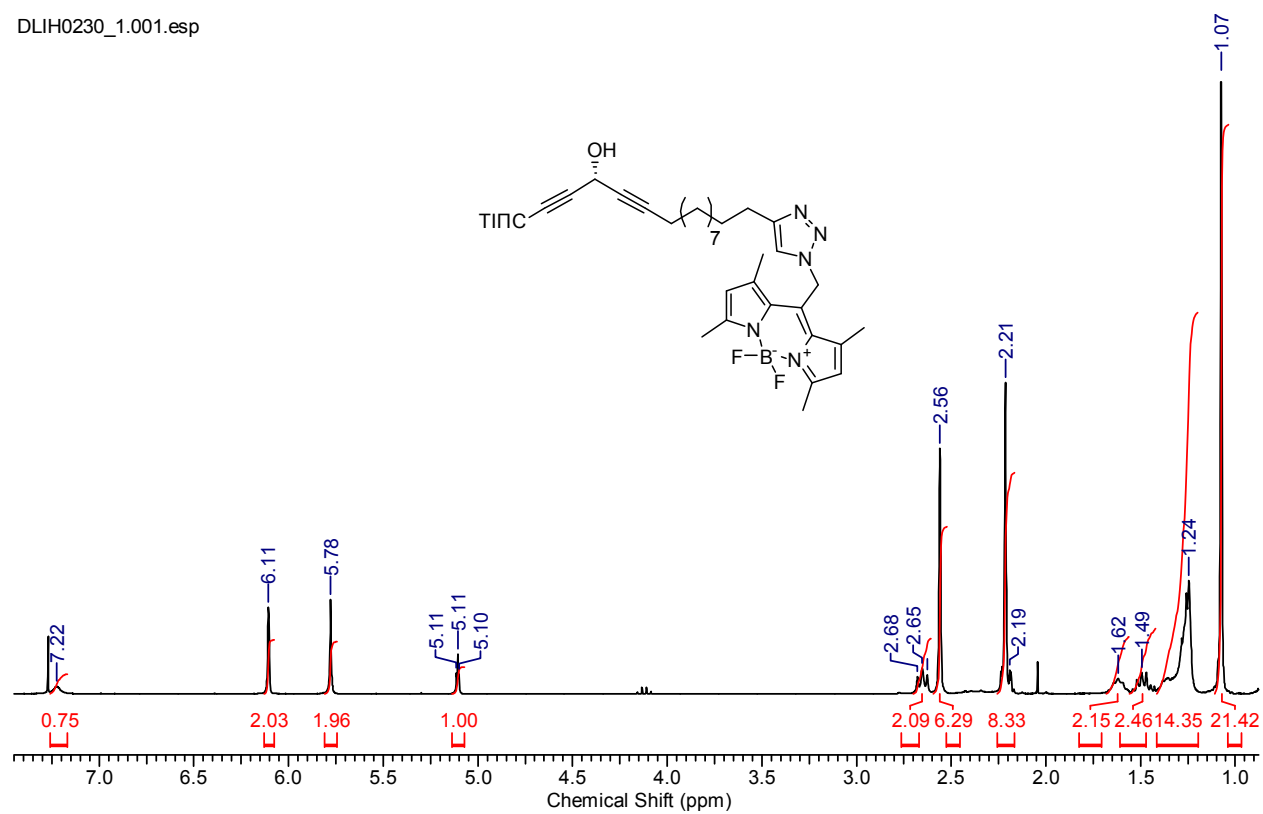
DLIH0198\_2.002.esp

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **5.2** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

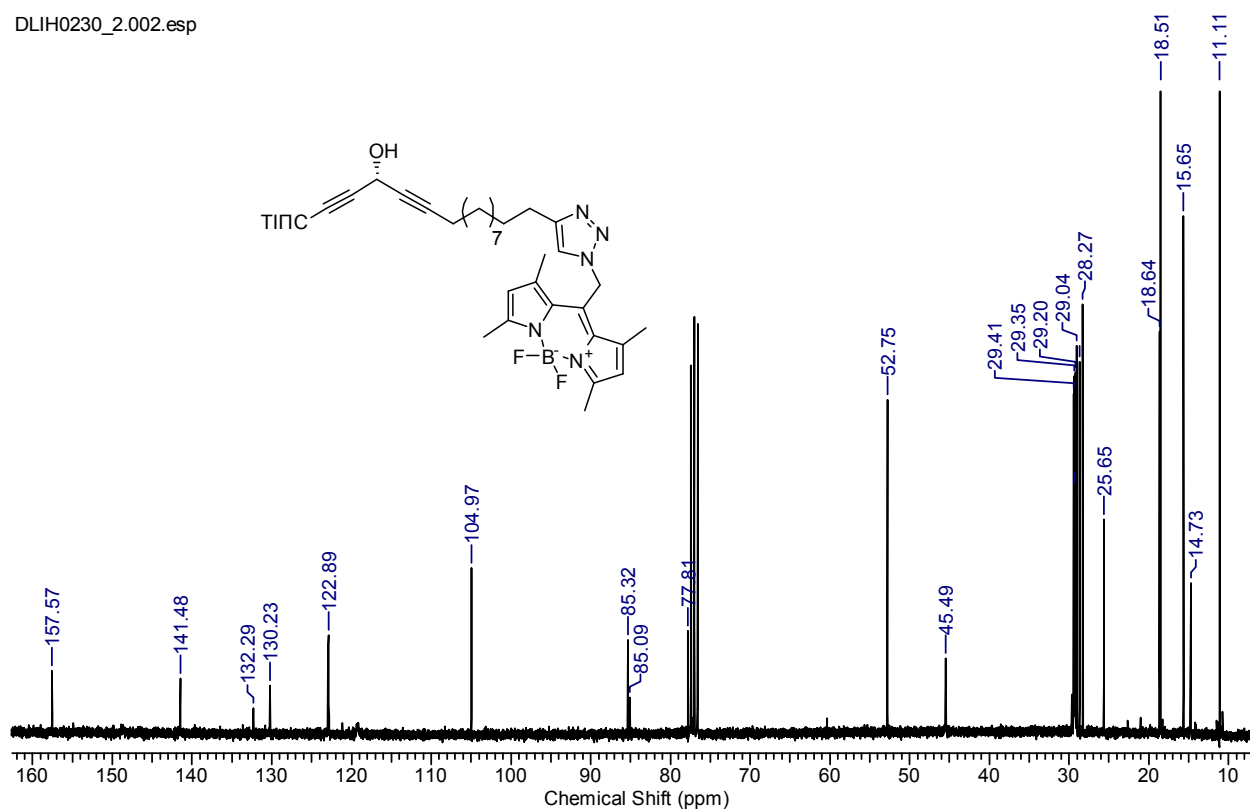
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **5.3** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



DLIH0230\_1.001.esp

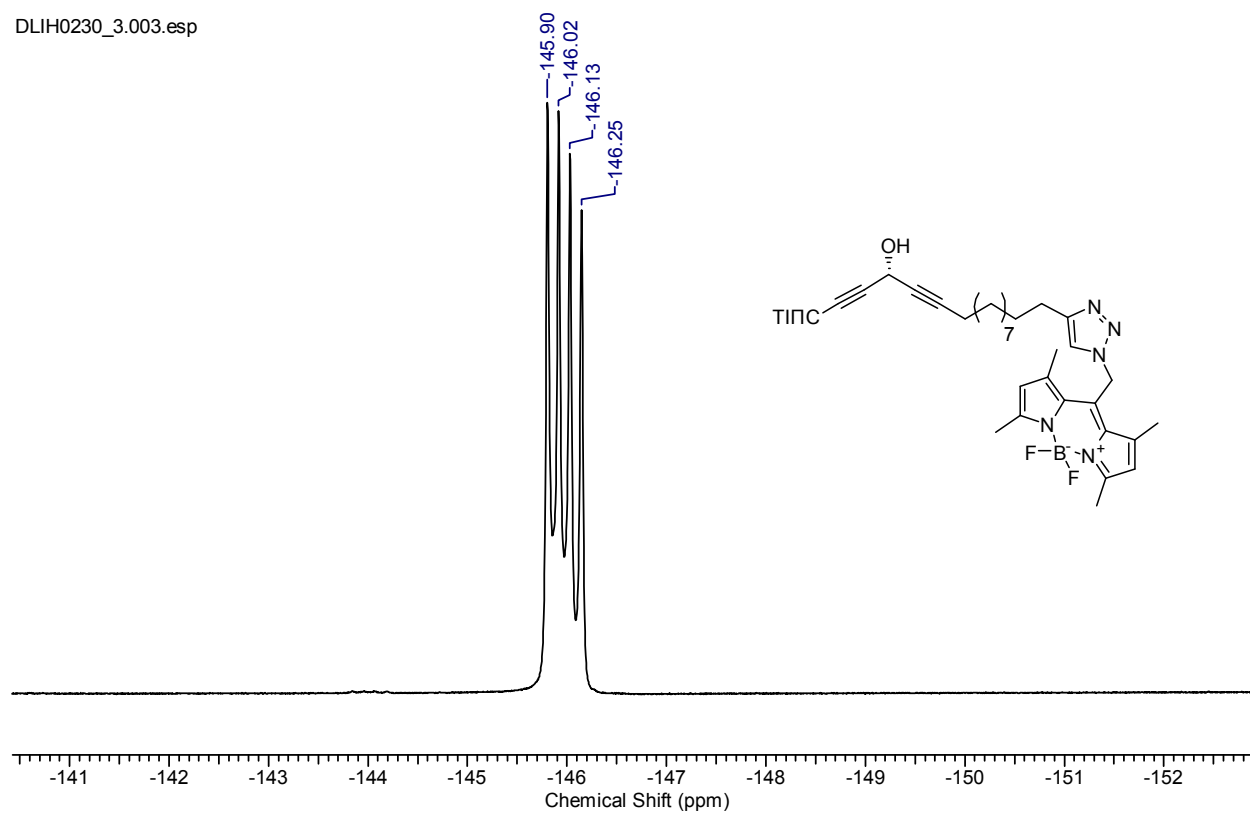


DLIH0230\_2.002.esp

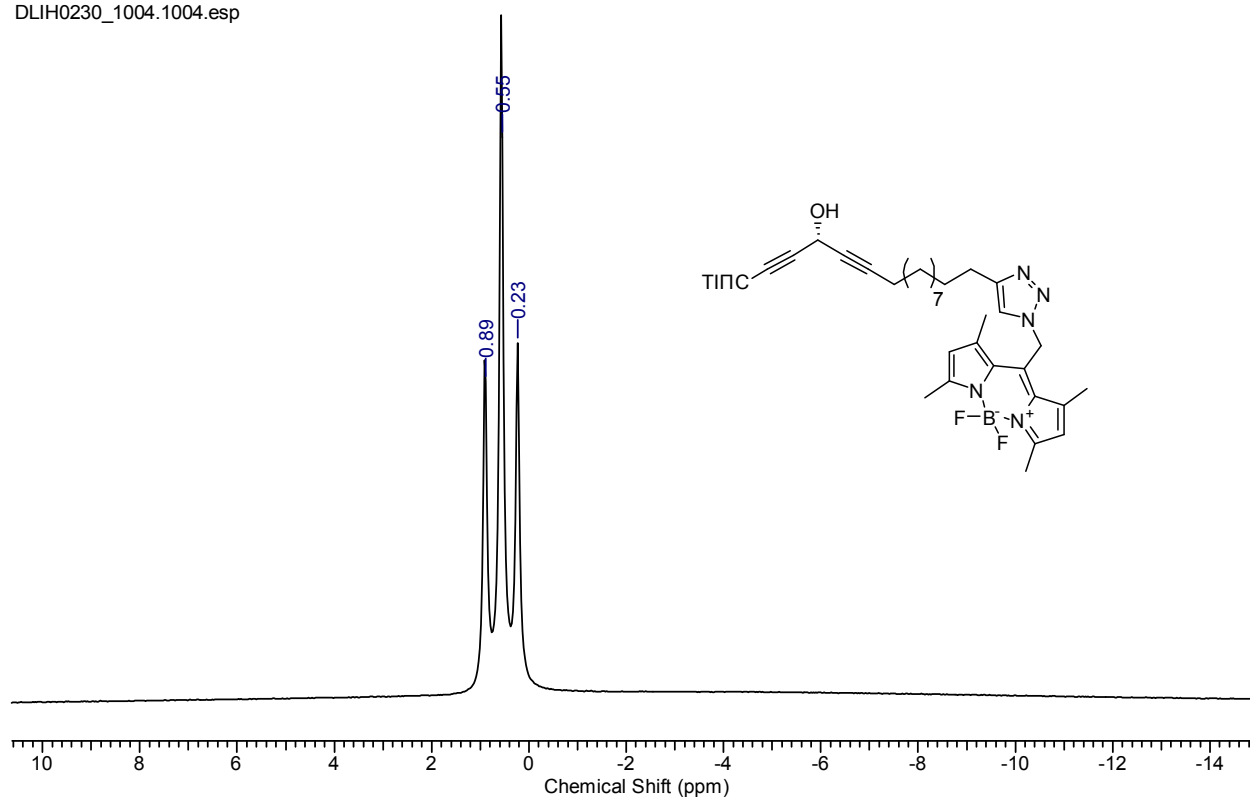




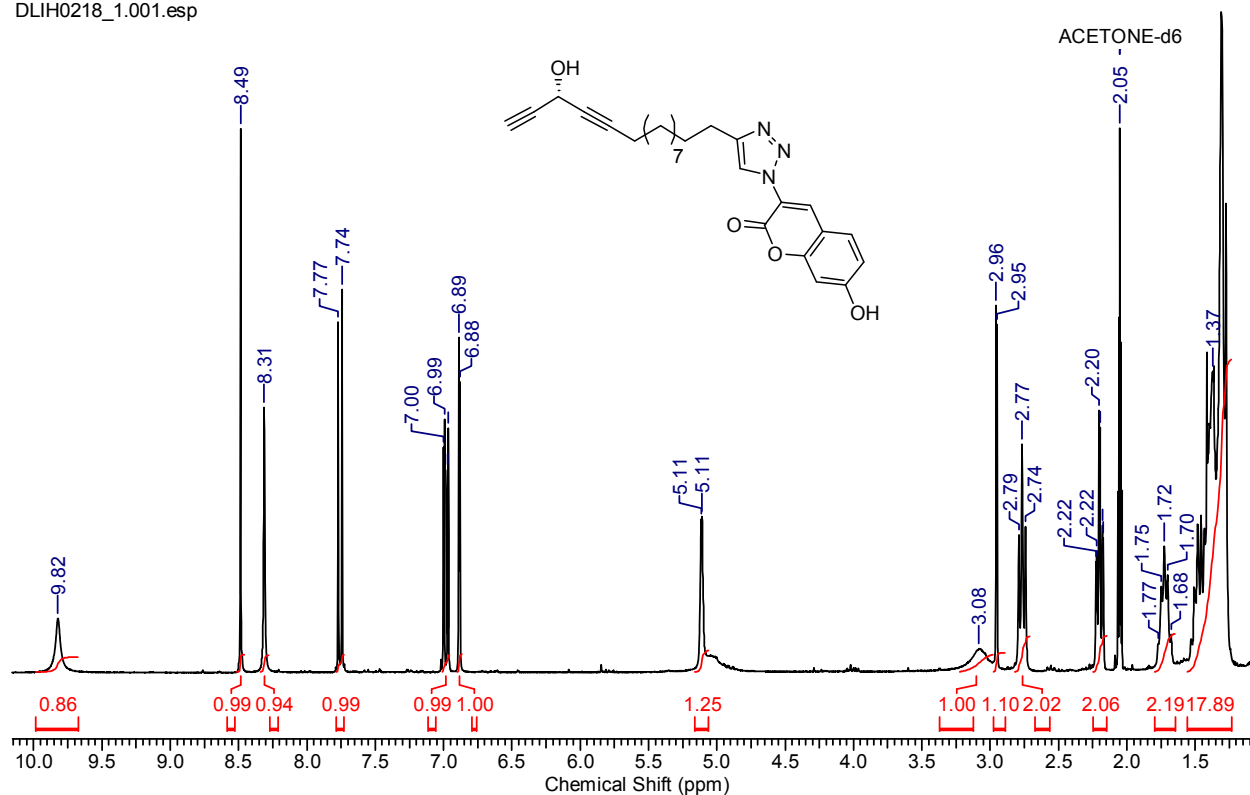
DLIH0230\_3.003.esp

 $^{19}\text{F}$  ЯМР спектр сполуки **5.5** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

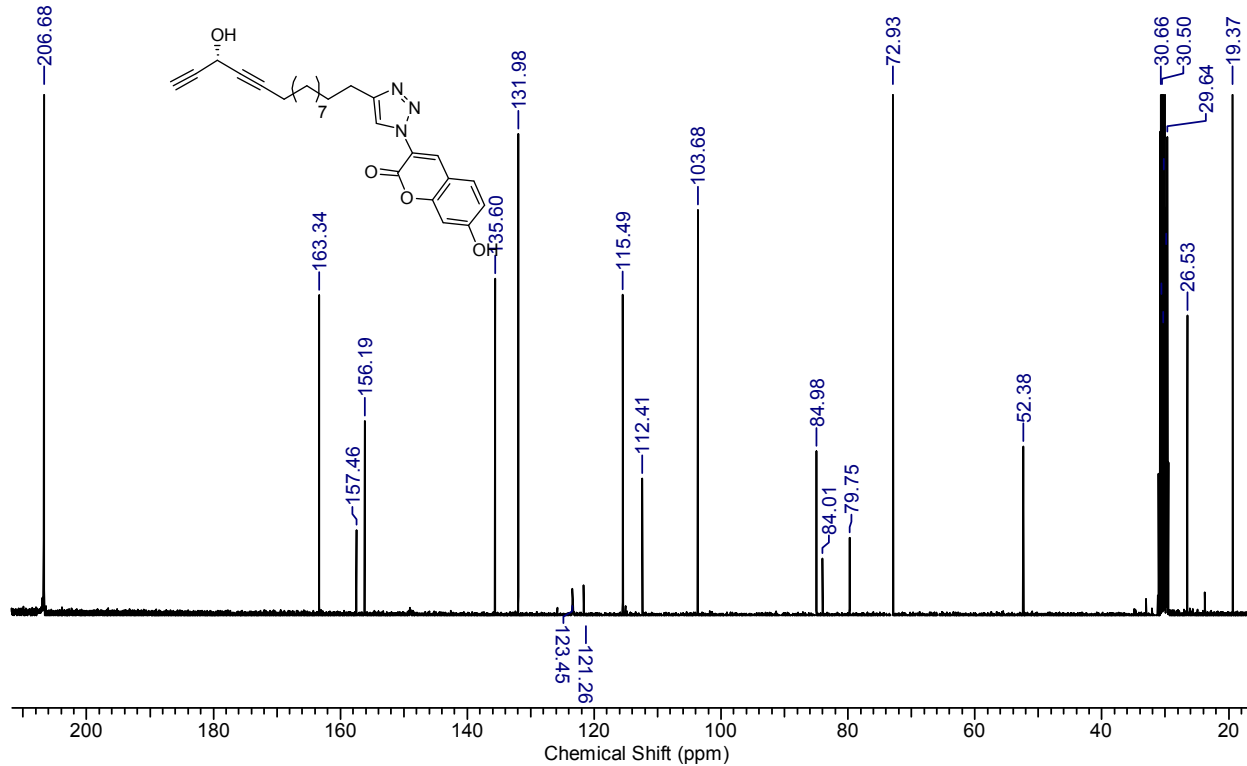
DLIH0230\_1004.1004.esp

 $^{11}\text{B}$  ЯМР спектр сполуки **5.5** (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

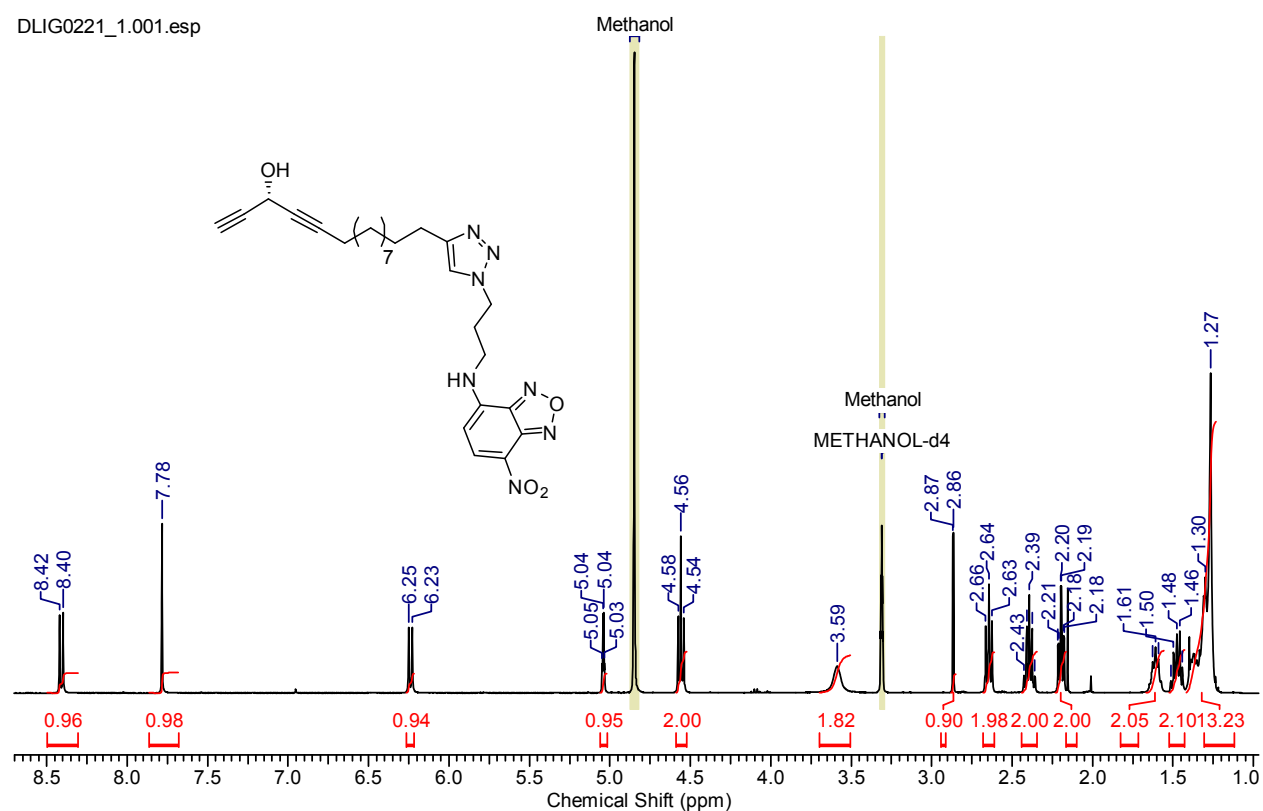
DLIH0218\_1.001.esp

 $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **5.6** (300 MHz, Ацетон- $d_6$ )

ACETONE-d6)2.esp

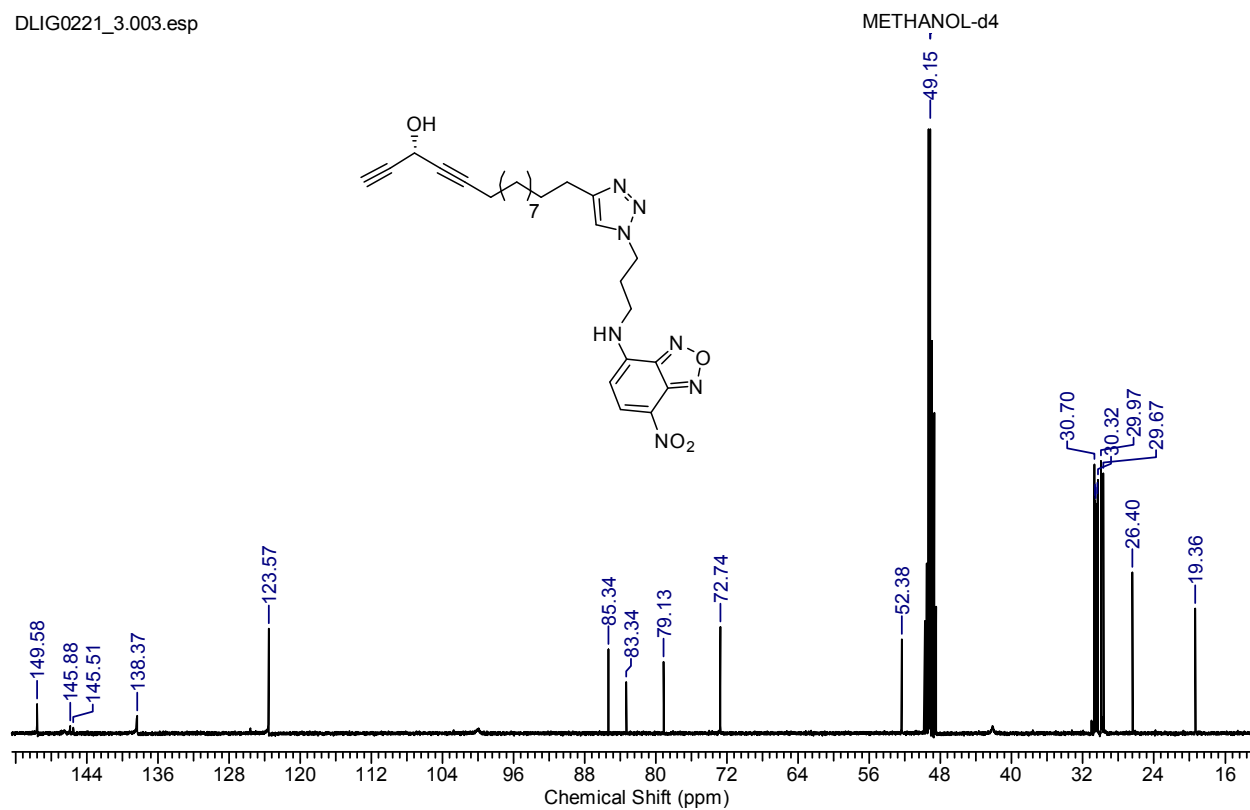
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **5.6** (75 MHz, Ацетон- $d_6$ )

DLIG0221\_1.001.esp



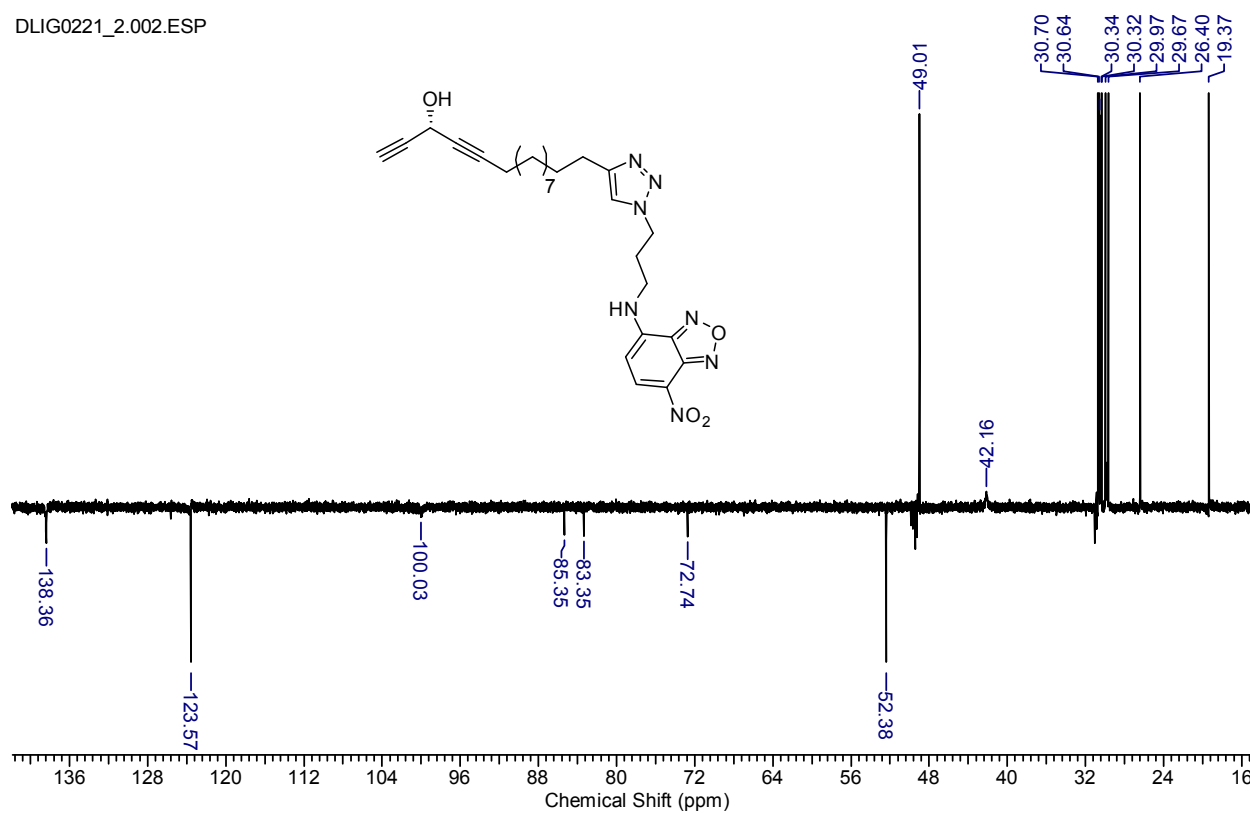
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 5.7 (300 MHz, Метанол-*d*<sub>4</sub>)**

DLIG0221\_3.003.esp



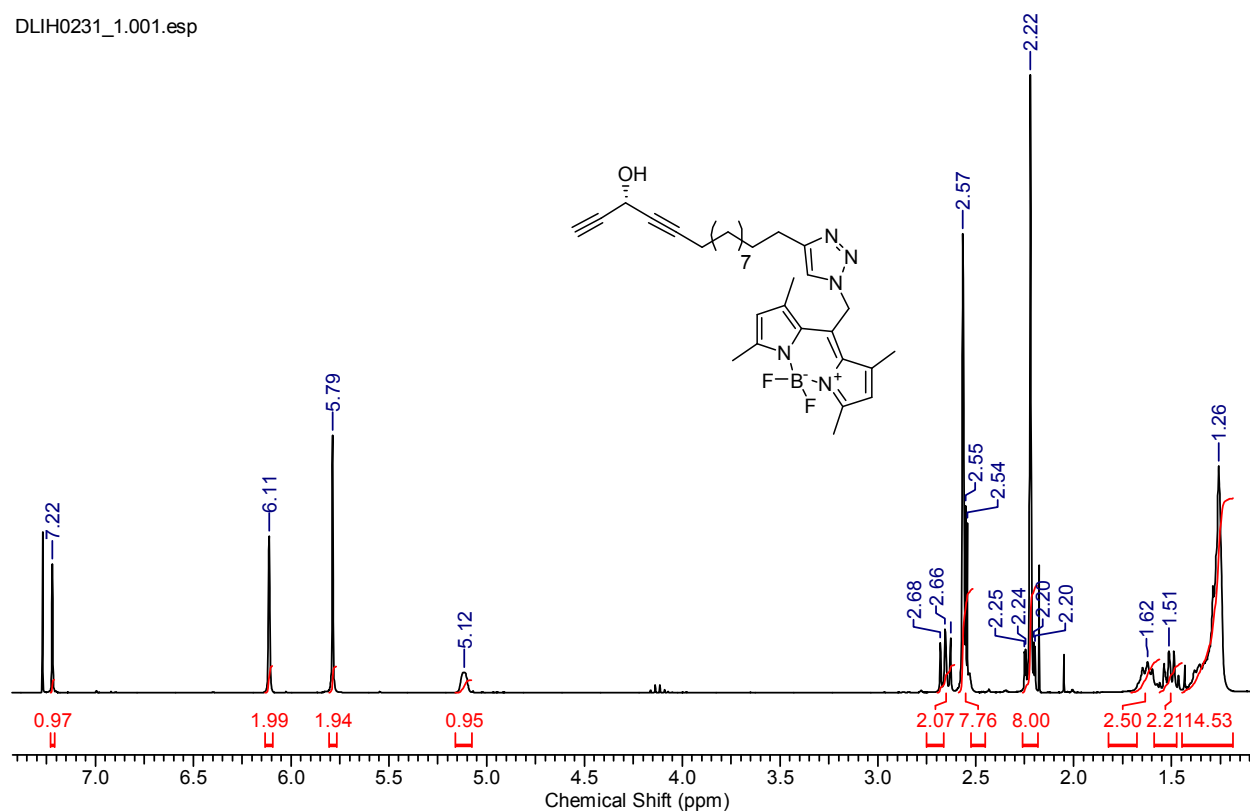
**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки 5.7 (75 MHz, Метанол-*d*<sub>4</sub>)**

DLIG0221\_2.002.ESP

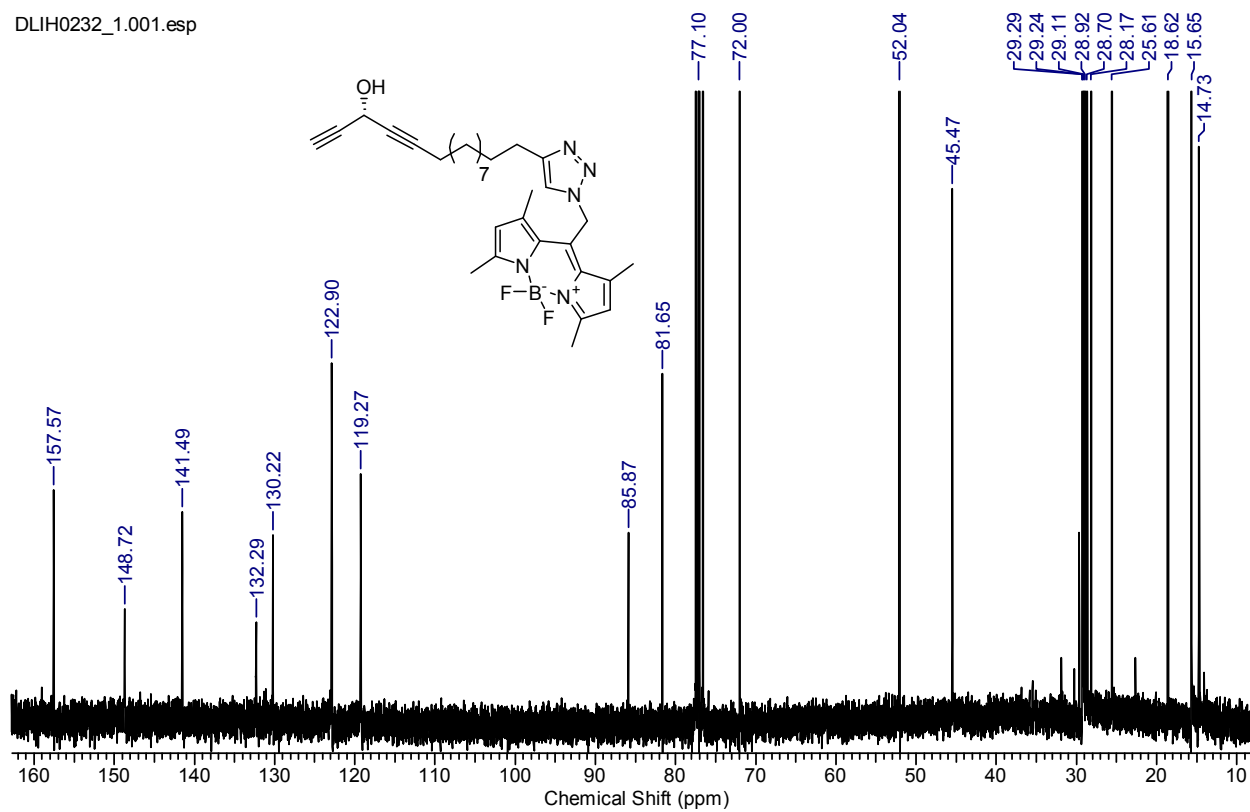


DEPT-135,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **5.7** (75 MHz, Метанол- $d_4$ )

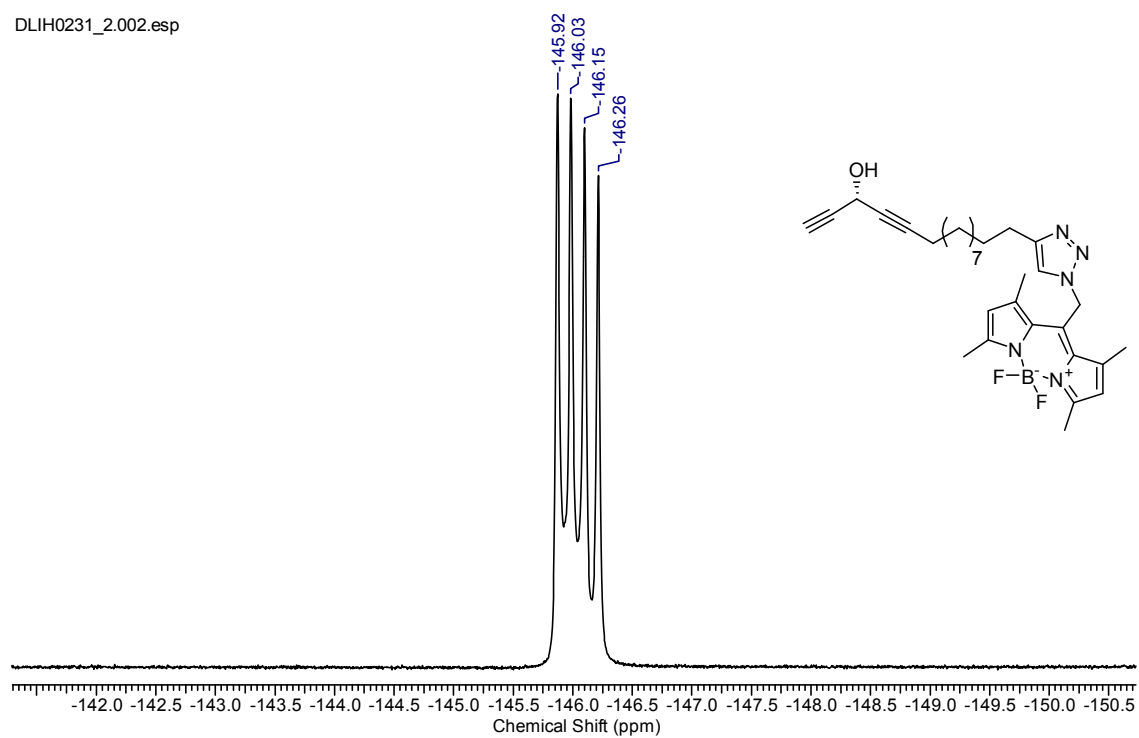
DLIH0231\_1.001.esp

<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **5.8** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

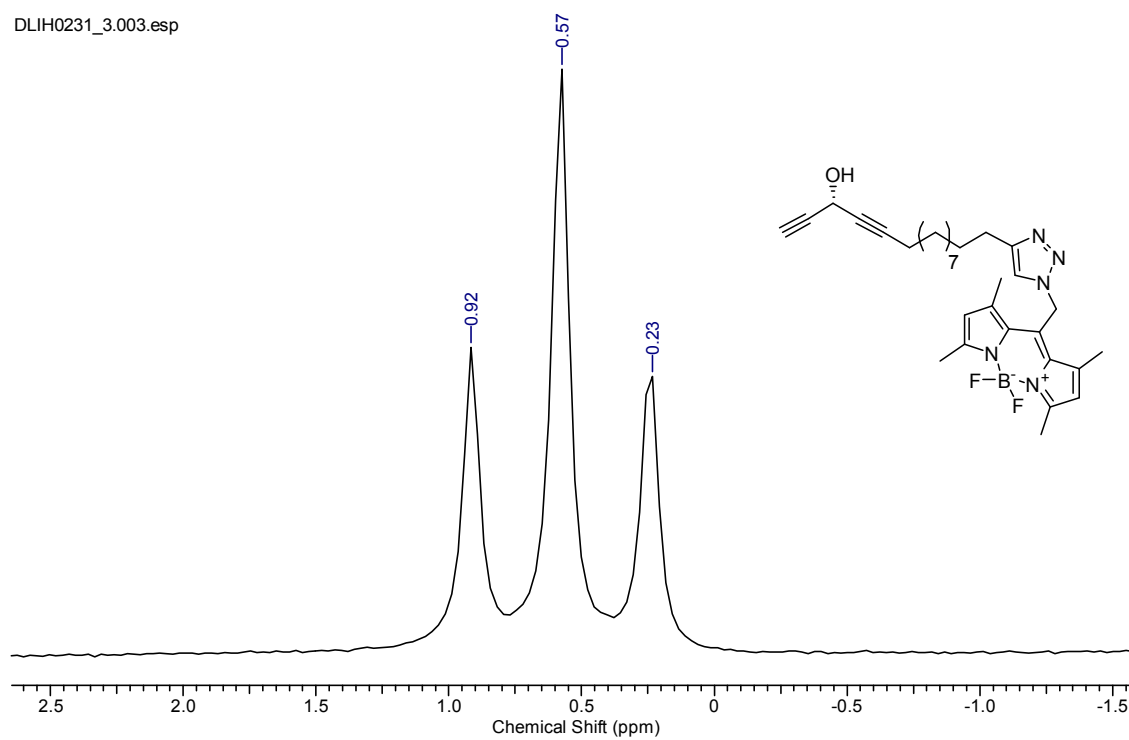
DLIH0232\_1.001.esp

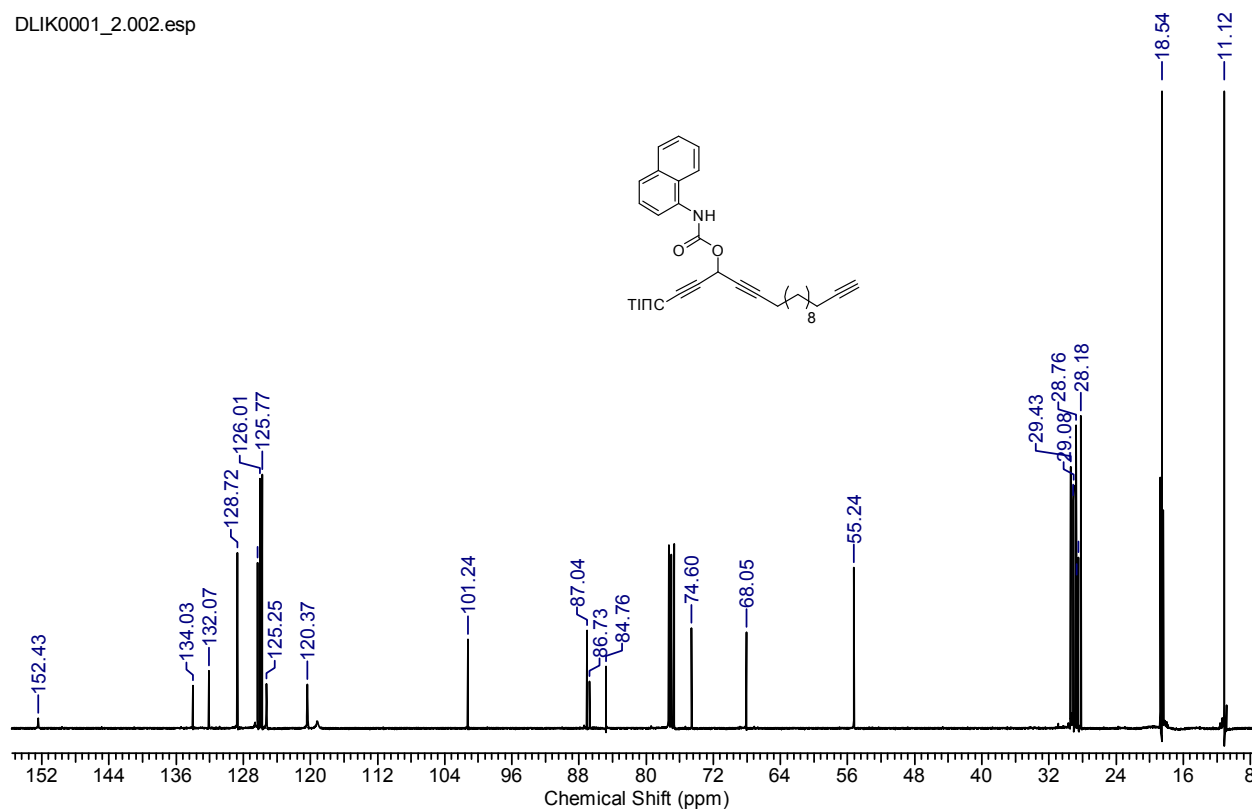
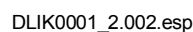
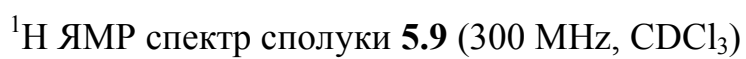
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР спектр сполуки **5.8** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

DLIH0231\_2.002.esp



DLIH0231\_3.003.esp





$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектр сполуки **5.9** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## Abstract

Among naturally occurring secondary metabolites isolated from marine sponges the compounds with chiral propargyl alcohol unite occupy a special place. They have been shown to display the different types of biological activities, for example: antibiotic, antiviral, and more generally cytotoxic. In these compounds, the propargyl alcohol unit hereinafter as the "alkynylcarbinol" (including substituted chiral carbinol center), is the key characteristic that can have a pharmacophore fragment function. Nevertheless, no systematic study to determine structure-activity relationships in this series of molecules had been carried until recently. In order to identify a minimum pharmacophore unit and identify structure-activity relationships, systematic structural variation was therefore considered as part of this work from the archetypal structure of a natural product isolated from the sponge *Cribrochalina vasculum*.

The first chapter is a bibliographic summary describing the synthesis and biological activity of molecules with a propargyl alcohol moiety in their structure.

The second chapter describes a study of structure-activity relationship in a series of compounds from the reference molecule ((*E*) -icos-4-en-1-in-3-ol). The four parameter variation was studied: the nature of each of the two unsaturations, the configuration of the asymmetric center, and the length of the saturated lipid chain.

The third chapter focuses on the complete study of the synthesis of lipids in two symmetrical pharmacophore heads  $C_2$  and stereochemical composition characteristics of the obtained products.

The fourth chapter is devoted to the description of the synthetic products in which an acetylene  $C_2$  unit is replaced by a  $C_4$  butadiyne fragment or  $C_3$  one of allene.

The fifth chapter describes the synthesis of pharmacophore dialkynylcarbinol lipids with fluorophore fragment for cell imaging and the first cell imaging tests.

In the sixth chapter has combined the results of measurements of cytotoxic activity of different types of synthesized molecules. The obtained compounds were subjected to measurements of cytotoxicity against the cell line HCT116 and most of them have shown remarkable levels of biological activity.

The seventh and final chapter brings together the methods of synthesis and characterizations of all products obtained during this work.



## Résumé

Parmi les métabolites secondaires extraits d'éponges marines, les produits présentant dans leur structure un fragment alcool propargylique C3-substitué chiral occupent une place particulière. Ils possèdent en effet des activités biologiques très variées, notamment antibiotiques, antivirales, ou plus généralement cytotoxiques. Dans ces composés, le motif alcool propargylique désigné ici sous le terme « alcynylcarbinol » (englobant plus explicitement les versions à centre carbinol substitué chiral), est la caractéristique principale de ces composés pouvant vraisemblablement jouer le rôle d'unité pharmacophore. Aucune étude systématique permettant de déterminer des relations structure-activité dans cette série de molécules n'avait cependant été entreprise jusqu'à récemment. Dans le but d'identifier un fragment pharmacophore minimal et de dégager des relations structure-activité, une variation structurale systématique a donc été envisagée dans le cadre de ce travail à partir du squelette archétypique d'un produit naturel isolé de l'éponge *Cribrochalina Vasculum*.

Le premier chapitre est un résumé bibliographique décrivant la synthèse et l'activité biologique de molécules présentant un fragment alcool propargylique dans leur structure.

Le second chapitre décrit une étude de relation structure-activité dans cette famille de composés à partir de la molécule de référence ((*E*)-icos-4-en-1-in-3-ol). La variation de quatre paramètres a été étudiée : la nature de chacune des deux insaturations, la configuration du centre asymétrique, et la longueur de la chaîne lipidique saturée.

Le troisième chapitre porte sur l'étude complète de la synthèse de lipides à deux têtes pharmacophores de symétrie  $C_2$  et sur la caractérisation de composition stéréochimique des produits obtenus.

Le quatrième chapitre est consacré à la description de la synthèse de produits dans lesquels une unité  $C_2$  acétylénique est remplacée par un fragment  $C_4$  butadiyne ou  $C_3$  allène.

Le cinquième chapitre décrit la synthèse de lipides à pharmacophore dialkynylcarbinol portant des fluorophores pour l'imagerie cellulaire et les premiers tests de marquage cellulaire.

Dans le sixième chapitre sont combinés les résultats des mesures d'activité cytotoxique des différentes séries de molécules synthétisées. Les composés synthétisés ont été soumis à des mesures de cytotoxicité vis-à-vis de la lignée cellulaire HCT116 et la plupart ont montré des niveaux d'activité biologique remarquables.

Le septième et dernier chapitre réunit les méthodes de synthèse et les caractérisations de tous les produits obtenus lors de ce travail.